ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1896-97)

RICERCHE SPERIMENTALI
SULLA
TOSSICITÀ DEL SANGUE
DI
ANIMALI PROFONDAMENTE ANEMICI

(Contributo alla patologia delle gravi anemie).

PARTE PRIMA.

NOTA

DEI DOTTORI
FERDINANDO BATTISTINI E **LORENZO SCOFONE**
Assistente alla R. Clinica medica. Assistente all' Istituto di Farmacologia.

TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1897

ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1896-97)

RICERCHE SPERIMENTALI
SULLA
TOSSICITÀ DEL SANGUE
DI
ANIMALI PROFONDAMENTE ANEMICI

(Contributo alla patologia delle gravi anemie).

PARTE PRIMA.

NOTA

DEI DOTTORI
FERDINANDO BATTISTINI E **LORENZO SCOFONE**
Assistente alla R. Clinica medica. Assistente all'Istituto di Farmacologia.

TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1897

Al gruppo nosologico complesso delle anemie appartengono forme speciali molto affini fra di loro per i fenomeni clinici ai quali dànno luogo: diverse però assai dal punto di vista eziologico e che per la gravezza con cui sogliono decorrere, hanno preso il nome di anemie perniciose, progressive. Esse, oltrechè per i caratteri inerenti alle lesioni morfologiche e chimiche del sangue, si differenziano anche per il modo con cui si comportano di fronte ai mezzi ordinariamente adoperati per combattere le anemie. Così è noto che il ferro si mostra quasi assolutamente inefficace contro le medesime, ed anche la trasfusione di sangue, la quale è capace di produrre vere risurrezioni in casi di anemia acuta da emorragia, secondo il giudizio dei più, o è inutile, o può anche talvolta riuscire nociva. Questo giudizio intorno al valore della trasfusione nelle anemie perniciose, se, come si è detto, è condiviso dalla maggior parte dei clinici, non risponde però sempre alla esattezza dei fatti. In vero nella Clinica medica di Torino, dove da parecchi anni il Professore Bozzolo ha diretto la sua attenzione allo studio di questo interessante argomento, vennero osservati buon numero di casi riferibili ad anemia molto avanzata con tutte le alterazioni degenerative caratteristiche degli elementi del sangue, nei quali, la cura colla trasfusione ebbe un esito molto soddisfacente. Ma accanto a questi casi favorevoli, bisogna pure registrarne pochi

altri, nei quali, dopo la trasfusione, ben lungi dal manifestarsi un miglioramento od un arresto anche soltanto temporaneo dei fenomeni riferibili all'anemia, si ebbe invece un acceleramento dei sintomi che condusse presto alla morte.

Per quali ragioni, in circostanze apparentemente analoghe, i risultati sono così diversi? Le differenze non sono con probabilità imputabili al sangue introdotto, perchè questo proveniva naturalmente sempre da individui sani e la trasfusione veniva fatta sempre colle stesse cautele. Esse devono dunque ricercarsi di preferenza nelle condizioni dell' individuo malato. Il grado diverso dell' anemia ha certo un' importanza: anzi, secondo alcuni, la trasfusione non riesce perchè praticata troppo tardi. Tuttavia, sebbene questa importanza non possa essere negata, sta il fatto che in uno dei casi sopracitati la trasfusione riuscì a salvare una malata di anemia cronica in condizioni tanto gravi che il tasso emoglobinico all'emometro del Fleisch era ridotto al 10 % e il numero dei corpuscoli rossi era inferiore al milione. Per ispiegare gli insuccessi molti hanno incolpato il fermento della fibrina che viene introdotto col sangue e che può dare i noti fenomeni della intossicazione studiata da Köler (1); però questi pericoli sembrano in realtà molto minori di quanto non si creda, poichè, secondo le ricerche di Landois (2), intervengono soltanto quando la defibrinazione sia stata male eseguita e l' iniezione del sangue avvenga prima che tutta la fibrina sia precipitata. Questi pericoli sono poi tanto minori quando si ricorra, come si suole fare per lo più nella Clinica, alla trasfusione sottocutanea od intraperitonale. Piuttosto ci sembra meritare importanza la considerazione dello stato in cui si trova il sangue dell' individuo trasfuso per rispetto a quello che viene introdotto.

Già Quincke (3) nelle sue pregevoli osservazioni sull'anemia perniciosa a proposito di due casi di trasfusione seguìti da emoglobinuria ed albuminuria, per ispiegare il fatto, dà molta importanza alle condizioni del sangue dell' individuo trasfuso, come si vede dal passo seguente: " Probabilmente ebbe qui luogo dissoluzione di una parte dei corpuscoli rossi ed una irritazione dei reni, come osservò Ponfick in seguito all'iniezione di sangue eterogeneo. Si deve ammettere che nei miei casi la differenza fra il sangue sano e quello ammalato, fosse così forte come

suole ordinariamente avvenire soltanto fra specie diverse e che perciò una parte dei corpuscoli rossi andò distrutta: non si può dire se degli auctoctoni o di quelli immessi „. Lo stesso osservatore non esita ad emettere l'ipotesi che in determinate circostanze, il sangue trasfuso, non ancora uniformemente commisto, agisca su alcuni organi transitoriamente come *veleno*. Come si vede è già espressa in questa ipotesi di Quincke l'idea che in talune circostanze, e ciò tanto più facilmente quanto più è grave l'anemia e quanto più essa dura da lungo tempo, in seguito alla trasfusione di sangue umano per le differenze esistenti fra sangue sano e quello ammalato, possa svilupparsi una forma di intossicazione. Fra i casi sgraziati che uno di noi ha avuto occasione di osservare nella Clinica, ha richiamato in modo speciale la nostra attenzione uno relativo ad un uomo in cui la morte avvenne dopo circa due giorni e con fenomeni di coma che ricordavano molto da vicino il quadro di una autointossicazione. Ne nacque perciò il desiderio di portare un contributo allo studio di questo problema. Esso però, come si vede di leggieri, si riattacca molto da vicino con quello della patogenesi delle anemie gravi, patogenesi tuttora oscura. Prima di studiare collo esperimento gli effetti della trasfusione in animali profondamente anemici ed in condizioni che ricordino l'anemia perniciosa osservata sull'uomo, ci parve logico di determinare quali fossero le proprietà del sangue di questi animali per rispetto ad altri normali. Se in taluni casi di anemia perniciosa avviene la morte in seguito alla trasfusione per fenomeni tossici intervenuti indipendentemente dall'azione del fermento della fibrina, ma per un veleno formatosi nell'organismo anemico e capace d'agire deleteriamente anche sul sangue introdotto colla trasfusione: parve che questo fosse il mezzo più adatto per metterlo in evidenza. Le ricerche di cui esponiamo ora i risultati sono state indirizzate a questo scopo. In altro lavoro ci riserviamo di esporre quanto abbiamo osservato in altre esperienze già in corso su quella parte che interessa più direttamente il problema della trasfusione nelle anemie e che, come si è detto, ci servirono di punto di partenza.

Prima di riferire il metodo di ricerca da noi seguìto crediamo opportuno premettere alcune considerazioni sui concetti che hanno servito di guida nella scelta.

I dati clinici, i quali fanno sospettare che anche nelle anemie perniciose i disordini osservati siano riferibili ad una intossicazione, sono oggigiorno abbastanza numerosi. Esaminiamoli brevemente tenendo calcolo di quelli che hanno più diretta attinenza col nostro argomento.

Il fatto più caratteristico che si rileva in questi casi è rappresentato dalla diminuzione progressiva delle emazie. Questa diminuzione, come è noto, venne attribuita sia ad anematosi che ad una esagerata ematolisi. Se non si può escludere che l'anematosi vi abbia una parte, è però certo che l'ematolisi vi esercita quella predominante e più direttamente dimostrabile. Gli studii di Quincke (4) hanno pei primi messo in rilievo la grande quantità di ferro che in questi casi si deposita nel fegato e anche rilevabile nei reni come in altri organi ghiandolari. Il fatto dopo d'allora ha trovato ampia conferma e fu studiato con ispeciale acutezza da Hunter (5) dal punto di vista clinico. Egli in numerose pubblicazioni si è sforzato di dimostrare un rapporto fra la gravità della malattia e l'abbondanza dei pigmenti nelle orine, specialmente di urobilina, come pure della quantità di ferro eliminata per questa via. Egli vi attribuisce tanto valore che se ne serve anche per differenziare le anemie perniciose da quelle secondarie: cosa che può essere facilmente riscontrata da chiunque abbia pratica di questi malati. Che l'emolisi entri come fattore importante nel determinare l'anemia progressiva lo dimostrano anche molto bene i casi nei quali questa fu preceduta da ittero o si è accompagnata ad ittero nei periodi di aggravamento. Casi consimili (Lebert, Corazza, Pepper) sono già descritti nell'antica monografia di Scheby Buch (6) e si rilevano poi riferiti qua e là in numero vario (Quincke, l. cit., 6 casi: Georgi u. Ewald 7, Bartels 8, Bristow 4 casi, ecc.) nella letteratura.

Le cause di questa aumentata emolisi vengono oramai generalmente ricercate in agenti chimici di azione analoga a quelli che sono già conosciuti come veleni ematici: poichè, come risulta dalle esperienze di Silbermann (10), colla introduzione di speciali veleni: glicerina, acido pirogallico, emoglobina, si riesce a produrre negli animali un quadro molto analogo a quello dell'anemia perniciosa. L'esistenza di un veleno dotato di proprietà emolitiche nell'anemia perniciosa era già resa probabile dalle

osservazioni di Hunter (loco cit.), confermate poi da Mott (11) e da altri; ma pare abbia trovato una conferma diretta nelle recenti ricerche di Maragliano (12), secondo le quali il siero di individui gravemente anemici, analogamente a quello di altri malati, avrebbe la proprietà di distruggere i globuli rossi che vi siano immessi. Esistono tuttora molte controversie intorno all'origine di questi veleni e nulla si sa circa la loro natura. Per rispetto alla loro origine si deve ammettere con molta probabilità che questa è multipla e la questione che vi riguarda è bene tratteggiata nel seguente periodo di Birsch-Hirschfeld (13) relatore sull'argomento delle gravi anemie al Congresso di Lipsia del 1872. Questi agenti emolitici “ possono venire dal di fuori (avvelenamenti), essere prodotti da microorganismi, oppure originati nel corpo stesso (autointossicazioni) „. Prescindendo per ora dai primi che sono nel dominio della farmacologia, ecco per sommi capi che cosa si sa per rispetto agli altri.

Relativamente alla proprietà dei microorganismi di produrre sostanze capaci di distruggere gli elementi del sangue, vi sono oramai numerosi studii: ma per accennare soltanto a quelli che hanno attinenza fra i rapporti possibili di una eventuale infezione collo sviluppo di anemie gravi, basti ricordare le osservazioni di Fisch ed Adler (14) e quelle recenti di Silva (14 *bis*).

Il caso descritto da Fisch ed Adler riguarda un'anemia perniciosa svoltasi in un uomo giovane e nel quale fu possibile isolare dal sangue lo streptococco piogene entrato nell'organismo, probabilmente da una leggiera ferita infettata. Gli stessi autori studiarono l'influenza di colture sterilizzate di questo microorganismo nel coniglio, e mediante iniezioni delle medesime, sarebbero riusciti a riprodurre nell'animale di esperimento il quadro dell'anemia grave progressiva. Nei casi riferiti da Silva e relativi a due forme di anemia perniciosa progressiva di cui l'una a decorso acuto, l'altra a decorso cronico, colle colture venne isolato dal sangue lo stafilococco piogene bianco.

Non soltanto i microorganismi ma anche parassiti molto più elevati nella scala zoologica sembrano capaci di produrre l'anemia per questo meccanesimo o direttamente od anche mediante i prodotti della loro scomposizione. Così è noto dalle ricerche di Lussana (15) che l'azione tanto deleteria degli anchilostomi dovrebbe essere spiegata in un veleno dai medesimi

prodotto e che viene in seguito riassorbito. Lo stesso fatto avverrebbe pel " botriocephalus latus „ che muore con grande facilità e putrefacendosi nel canal digerente vi versa prodotti tossici (Wiltschour u. Dehio (16)).

I veleni ematolitici possono inoltre originarsi, come è già stato accennato, nell'organismo stesso e specialmente nell'apparato gastrointestinale o nell'intimo dei tessuti. Parlano in favore dell'origine gastrointestinale parecchi dati, cioè: la presenza quasi costante di alterazioni anatomiche dello stomaco e dell'intestino nelle forme di anemia grave: l'aumento dei prodotti di putrefazione e finalmente il buon esito determinato dalle cure dirette a migliorare le funzioni digerenti.

Già le osservazioni di Senator (17), di Brieger e di Hennige (8) hanno dimostrato che nelle anemie gravi è molto aumentata la quantità di indacano come pure di altri prodotti aromatici, che si elimina colle orine. Hunter ha pure trovato un aumento dei solfati aromatici che passano nell'orina, in rapporto colla gravità della malattia, ed oltre a ciò sarebbe riuscito ad isolare due ptomaine analoghe alla putrescina ed alla cadaverina ed un'altra della natura delle diamine.

Hanno poi speciale importanza a questo proposito i casi di Sandoz (19), Meyer (20), Kaufmann, ecc. ecc., nei quali le lavature gastriche coll'aiuto eventuale di enteroclismi riuscirono a provocare un rapido miglioramento della malattia.

La teoria che fa risalire l'origine dell'autointossicazione nell'apparato digerente, conta molti partigiani specialmente fra gli inglesi (Hunter, Mott, Bond e Copemann, Crozer e Griffiths Buu).

Ma nell'anemia perniciosa non ha probabilmente luogo soltanto una distruzione maggiore degli elementi del sangue; sibbene anche degli elementi dei tessuti e con probabilità negli stadii avanzati, come accennò il Silva (22), si stabilisce un giro vizioso, poichè l'intossicazione gastroenterica produce l'anemia, e quest'ultima a sua volta favorisce lo sviluppo d'una autointossicazione nell'intimo dei tessuti. Clinicamente questa intossicazione di origine parenchimatosa è dimostrata dal fatto che in casi oramai abbastanza numerosi la morte avvenne con fenomeni di coma e analoghi al *complesso sintomatico di Kussmanl.* L'insorgere del coma in simili circostanze venne per la prima

volta osservato da Müller (23) e confermato poi in scala assai più vasta da Senator e da Riess (24). Anzi Senator non esita a dichiarare che " all' infuori del diabete, l'anemia perniciosa gli sembra essere la malattia nella quale questo coma interviene con maggiore frequenza „. E per rispetto alla causa che la sostiene, afferma " non potersi considerare i fenomeni comatosi come conseguenza dell' anemia; ma piuttosto come effetto di una intossicazione legata alla medesima „. Per altra parte, come è noto, questo coma è analogo a quello che si osserva negli ultimi stadii del diabete, del cancro e che è riferibile ad una specie di intossicazione.

Le ricerche di Klemperer (25) e di H. Müller (26) hanno dimostrato molto probabile nei cancerosi la presenza di un veleno che circolando nel sangue di questi ammalati provoca la distruzione della albumina, ed in alcuni casi produsse il coma a cui si è accennato. Ma se si paragonano le alterazioni del ricambio riscontrate nei cancerosi dagli autori precedenti e quelle osservate nelle forme gravi di anemia perniciosa, vi si trovano molti punti di contatto: cosicchè se nel primo caso Klemperer potè indurne trovarsi nel sangue un veleno, la stessa deduzione appare *a priori* anche verosimile per l'anemia perniciosa. Infatti le ricerche di Klemperer e di Müller hanno messo in sodo che circa nei $^3/_4$ dei casi di carcinomatosi si ha una aumentata distruzione dell'albumina.

Per l'anemia perniciosa non si posseggono ancora ricerche molto numerose; ma le osservazioni di Eichhorst (27), quelle di V. Noorden (28) e Strümpell (29) la peptonuria (Grocco, Devoto) ed il fatto generalmente constatato della diminuita alcalinità del sangue in questi casi (v. Fakch, Peiper, Kraus, Rumpf, Drouin, Gräber) dimostrano un aumento nella distruzione dell'albumina durante il periodo più grave dell'anemia. Ora, secondo rileva V. Noorden (30) è " inammissibile l'ipotesi che l'anemia per se stessa sia la causa della distruzione patologica dell'albumina: dimodochè si deve ritenere più verosimile entrambe dipendano da un'altra causa „: e probabilmente, secondo il concetto espresso dallo stesso autore, questo aumento nella distruzione dell'albumina dipende da disturbi che accompagnano l'anemia, forse anche concorrono a produrla, e contemporaneamente avvelenano il protoplasma.

Da tutto quanto venne esposto finora emerge chiara la probabilità di una intossicazione nelle anemie gravi progressive: intossicazione la quale in un primo periodo forse provoca l'anemia conducendo una ematolisi patologica e poi coll'aggravarsi della malattia diventa sempre più complessa nel suo meccanismo e si accresce per effetto di quegli stessi prodotti di distruzione ai quali ha dato luogo. Ci pare però che il problema potesse venire studiato in modo più diretto ricercando, per così dire, l'azione fisiologica del sangue di animali profondamente anemici sopra animali normali della stessa specie.

Non abbiamo trovato nella letteratura alcun cenno di ricerche fatte in questo indirizzo se si eccettuano quelle recenti di Castellino, le quali però non interessano direttamente il nostro studio perchè fatte con siero di sangue tolto a soli malati di anemie secondarie ad emorragia, ed inoltre relative alla tossicità del siero di sangue umano sull'organismo del coniglio. Ora le anemie da emorragia possono bensì trasformarsi in anemie progressive perniciose per circostanze tuttora sconosciute; ma d'ordinario si differenziano moltissimo dalle medesime, prova ne sia che in esse non si ha aumento di distruzione dell'albumina, anzî malgrado le condizioni gravi si può effettuare un risparmio (V. Noorden — loco citato). Per altra parte la trasfusione di sangue eterogeneo induce necessariamente complicazioni dovute alla differenza esistente fra i due plasmi sanguigni e difficilmente eliminabili, cosicchè non riesce più possibile valutare con sicurezza l'azione fisiologica.

Partendo dai concetti sopraesposti, abbiamo cercato di riprodurre sperimentalmente nel modo più fedele possibile le alterazioni ed il quadro sintomatico proprio dell'anemia perniciosa quale si osserva nell'uomo.

A questo scopo abbiamo creduto opportuno ricorrere alle anemie prodotte da agenti chimici dotati di proprietà ematolitiche. In fatti le anemie così ottenute riconoscono con probabilità lo stesso meccanesimo di quelle osservate nell'uomo. E secondo le ricerche di Silbermann (l. cit.) ne riproducono in tutti i particolari la sintomatologia, nonchè le alterazioni anatomo-patologiche. Per verità sotto l'azione di veleni dotati di proprietà ematolitiche si osserva come fatto costante una diminuzione notevole e progressiva nel numero dei corpuscoli rossi,

con riduzione nel tasso emoglobinico e secondo quanto riferisce questo osservatore, colle alterazioni caratteristiche del sangue e solite a manifestarsi nelle gravi anemie, quali la comparsa di poichilociti, macro e microciti e corpuscoli rossi nucleati. Di più sempre secondo Silbermann, colle anemie da ematolisi si riproducono anche la degenerazione grassa del cuore e dei vasi come pure quella dei reni e del fegato nonchè le emorragie sottomucose, sottosierose e dei vasi della retina, le quali come è risaputo, rappresentano il complesso di molte fra le alterazioni anatomiche più frequenti a riscontrarsi nell'anemia perniciosa dell'uomo.

Fra i veleni ematici abbiamo dato la preferenza alla pirodina perchè abbastanza nota nei suoi effetti e di facile dosaggio. Le alterazioni prodotte da questo veleno nel sangue per quanto si conosce dagli studi fatti finora si avvicinano molto a quelle proprie delle gravi anemie. Così Valdameri (34) in uno studio recente, sperimentando colla pirodina sull'uomo e sugli animali, ha trovato quanto segue. Nel sangue: diminuzione progressiva dei corpuscoli rossi, diminuzione di alcalinità del siero, alterazioni gravi nella forma, nella resistenza nel colorito degli eritrociti, diminuzione della densità, aumento della coagulabilità e del potere alterante del siero. Nell'orina, aumento dell'acidità, aumento della eliminazione di urea e di acido urico, dell'urobilina e delle urotonie.

Parimenti risulta dalle esperienze di Mazzoni (35), Mya (36) e Poletti (37) che in seguito alla distruzione globulare prodotta dalla pirodina, il midollo delle ossa e la milza riprendono la loro funzione ematopoetica come si osserva appunto quasi costantemente per il midollo delle ossa ed in alcuni casi anche per la milza (Mosler e Gast) nell'anemia perniciosa dell'uomo.

Oltre a ciò dagli studî intrapresi in alcuni casi e che verranno proseguiti con maggior cura da uno di noi (Battistini in collaborazione col Dr. Rovere), sul tipo dell'anemia prodotta dalla pirodina, sembra probabile che si possa ottenere colla medesima un'anemia nella quale il valore globulare non è inferiore all'unità, ma vi è anzi talvolta superiore, precisamente come suole avvenire nell'anemia grave dell'uomo.

Nella intossicazione si è ricorso per lo più a dosi piccole e ripetute ad intervalli brevi perchè questo metodo ci sembrò

riprodurre meglio le condizioni ordinarie dell'intossicazione osservata sull'uomo. Soltanto in casi eccezionali si incominciò con una dose forte data d'un tratto. Le difficoltà incontrate nel graduare l'avvelenamento furono parecchie perchè dipendenti in gran parte dalle condizioni individuali dell'animale e non sempre precisabili, cosicchè abbiamo dovuto procedere a tentativi perdendo talvolta animali già prossimi al grado di anemia voluto. Abbiamo dato la preferenza ai cani come animali di esperimento per procurarsi quantità abbondanti di sangue necessarie allo studio. Tenendo calcolo del fatto che nelle gravi anemie dell'uomo si osserva quasi costantemente diarrea la quale per disturbi, che apporta all'assorbimento delle sostanze alimentari, concorre con probabilità ad aggravare il processo, noi abbbiamo riprodotto questo disturbo nei cani di esperimento mediante dosi ripetute ed elevate di resina di gialappa nello stesso periodo di tempo in cui venivano avvelenati colla pirodina. Dobbiamo però notare a questo riguardo che anche in casi nei quali non si era somministrato il purgante, quando l'anemia raggiunse gradi elevati comparve spontaneamente la diarrea come si osserva nell'uomo, il che indurrebbe a supporre, talora anche per questa, trattarsi di fatto secondario al grave stato anemico.

Per ragioni di tempo in questa serie preliminare di ricerche, ci siamo limitati a prendere per lo più come indice del grado dell'anemia, per quanto riguarda il sangue, la semplice emometria determinata coll'emometro del Fleischl perchè oramai si conosce che le alterazioni profonde, morfologiche e chimiche le quali si manifestano nella crasi sanguigna, nelle circostanze analoghe a quelle che ci interessano, vanno di pari passo colla dimininuzione del tasso emometrico. Non abbiamo però mancato di fare anche esami minuti del sangue coi metodi oggigiorno in uso nella clinica per assicurarci che al grado emometrico corrispondessero realmente anche quelle alterazioni negli elementi del sangue come nella costituzione del siero, che caratterizzano le gravi anemie.

Ottenuto il grado di anemia desiderato, abbiamo sempre sospeso, per un certo periodo di tempo, vario fra 3-5 giorni, la somministrazione della pirodina per non incorrere nel pericolo di iniettare ancora col sangue il veleno stesso. Discuteremo più

oltre se questa precauzione sia stata o no sufficiente e se i fenomeni da noi osservati possano venire riferiti ad effetto della pirodina; fin d'ora però ci preme far osservare che malgrado nulla si conosca sulla rapidità di eliminazione di questa sostanza e sui prodotti di trasformazione ai quali dà luogo; tuttavia siamo autorizzati a ritenere che essa deve lasciare l'organismo in un tempo non molto lungo, perchè talvolta ci accadde di vedere aumentato il tasso emoglobinico pochi giorni dopo sospese le iniezioni nelle forme medie di anemia.

Le nostre ricerche vennero fatte col sangue defibrinato quale si adopera ordinariamente per la trasfusione; in un caso solo abbiamo voluto vedere anche il modo di comportarsi dello siero per avere un termine di paragone.

Le ragioni che ci indussero a prescegliere il sangue defibrinato sono la facilità con cui questo può essere preparato, la costanza della sua composizione in ogni caso speciale e la probabilità di avere col medesimo tutte le sostanze tossiche le quali per avventura si potessero trovare nel sangue intero. Non avendo a nostra disposizione una centrifuga, la preparazione dello siero rendeva necessario di lasciar intercedere un tempo lungo, fra il momento in cui il sangue era tolto dall'animale e quello in cui il siero veniva utilizzato. Per di più come risulta dalle ricerche di Castellino (l. cit.) lo siero possiede una tossicità varia a seconda dei modi in cui viene preparato ed a seconda che viene preso più o meno vicino al coagulo. Abitualmente abbiamo fatto la trasfusione endovenosa; però a scopo di controllo abbiamo fatto anche qualche trasfusione peritoneale. Per lo più nell'animale sano destinato a ricevere il sangue di quello anemico, abbiamo praticato un salasso abbondante corrispondente in ogni caso al 3 % del peso dell'animale, e subito dopo abbiamo praticata la trasfusione. Questo metodo seguito da A. Mosso (32) per lo studio dei veleni della fatica ci parve anche molto adatto al caso nostro perchè destinato a mettere meglio in rilievo i fenomeni che potessero venire eventualmente prodotti dal sangue iniettato; operandosi così nell'animale sano in breve tempo, diremmo quasi, una sostituzione del sangue con quello anemico.

Il salasso del 3 % del peso nel cane, come è noto, è molto ben tollerato e non può assolutamente provocare disturbi che venissero ad intralciare l'osservazione dei fenomeni che ci in-

teressavano. Però non abbiamo mancato di fare anche qualche esperienza di trasfusione senza previo salasso per togliere di mezzo tutti i fenomeni che potessero venire al medesimo imputati.

La quantità di sangue iniettata fu varia nei singoli casi e sempre superiore a quella tolta col salasso. Ecco in breve come si procedeva:

Dissanguato il cane anemico dalla carotide se ne raccoglieva il sangue defibrinato in recipiente sterile previa filtrazione attraverso parecchi strati di garza idrofila e lo si manteneva a bagno maria alla temperatura di 37° C. Scelto intanto un altro cane sano e di piccola taglia per la carotide si praticava un salasso corrispondente al 3 % del suo peso e dalla giugulare si trasfondeva il sangue tolto all'animale anemico. La trasfusione veniva praticata a pressione bassa e con lentezza, subito dopo l'animale veniva sottoposto all'osservazione protratta anche per un periodo di tempo di parecchie settimane: avendo cura naturalmente di mantenerlo in buone condizioni igieniche.

Le ricerche di cui ora riferiamo i risultati non sono complete e hanno avuto per iscopo soltanto di determinare in massima se il sangue di animali anemici trasfuso ad altri della stessa specie vi provocasse disordini riferibili ad una intossicazione. L'analisi più minuta dei fatti sarà oggetto di altro lavoro. Noi ci siamo prefissi di studiare i fenomeni immediati della trasfusione di sangue tolto ad animali anemici, ed i fenomeni consecutivi alla medesima, rilevabili coll'esame dello stato generale e del peso delle urine, del sangue, cioè gli eventuali fenomeni di una intossicazione acuta e quelli dell' avvelenamento cronico.

Ecco ora riassunti alcuni protocolli delle nostre esperienze.

Esperienza I.

Robusta cagna da pastore del peso di Kgr. 17,5.

Viene sottoposta il giorno 16 marzo al trattamento colla pirodina e resina di gialappa e diviene rapidamente anemica. La nutrizione si fa scadente, l'animale perde rapidamente in peso, rifiuta il cibo, il sensorio è depresso.

Riportiamo il diario:

Data	Pirodina per iniezioni	Resina di gialappa	Emometria ed osservazioni
15 Marzo	—	—	Emometria 95-100. Nulla nelle orine.
16 „	gr. 0,20	gr. 5	
17 „	„ 0,20	—	
18 „	„ 0,20	—	
19 „	„ 0,20	„ 5	Ematuria, albuminuria.
20 „	„ 0,20	—	
21 „	„ 0,20	—	
22 „	—	—	Rifiuta il cibo.
23 „	„ 0,20	„ 5	„ „
24 „	„ 0,20	—	Emometria 15. Peso Kgr. 14,8.

Col giorno 24 si cessa di somministrare pirodina. Si lascia in riposo l'animale fino al giorno 28 (Emometria col Fleischl 20-25; col cromomet. 25-30), in cui lo si salassa alla carotide ed il sangue raccolto viene defibrinato e filtrato per garza.

28 marzo '96. — Piccolo cane bastardo a pelo corto. Pesa Kgr. 4,5. Sano, in buone condizioni di nutrizione, molto vispo, occhi normali.

Emometria 105.

Si lega l'animale sul tavolo di operazione e si salassa alla carotide. Si tolgono gr. 107 di sangue. Si lega l'arteria e si sutura la ferita. Per la giugulare (messa allo scoperto ed in cui si è introdotta una cannula comunicante per un tubo di gomma con un imbuto contenente il sangue) si iniettano gr. 257 di sangue defibrinato e filtrato proveniente dalla cagna, di cui abbiamo sopra riportato il diario.

La trasfusione si fa lentamente ed a pressione molto bassa, procede con regolarità. Durante la trasfusione l'animale presenta delle scosse cloniche agli arti posteriori. Il respiro diventa irregolare, l'animale fa delle inspirazioni profonde, poi mantiene per un certo tempo il torace in espirazione forzata.

Appena terminata la trasfusione e suturata rapidamente la ferita, si slega l'animale e lo si lascia libero nella stanza.

Ore 18. — Si regge in piedi e cammina, presenta però un leggero stato paretico degli arti posteriori, che tiene divaricati e semiflessi.

Cammina abbastanza bene, ma per poco. Subito si stanca e cerca un angolo della stanza per mettersi a riposare. Eccitandolo, lo facciamo

camminare per alcuni minuti di seguito; scoppia un accesso molto grave di dispnea. La respirazione si fa col concorso di tutti i muscoli ausiliari.

Particolarmente notevoli i movimenti delle pinne nasali.

18,20. — Anche lasciato tranquillo, presenta un tremito generale e contrazioni cloniche manifeste a tutti gli arti, ma specialmente ai muscoli glutei.

Mentre è coricato tranquillo, presenta tratto tratto orripilazioni come da freddo. La temperatura rettale dell'animale è però di + 39, 5.

18,30. — Persiste il tremito diffuso a tutto il corpo che si manifesta con contrazioni cloniche molto fini e rapide agli arti. Gli arti posteriori offrono un leggero grado di rigidità. Le pupille sono dilatate.

18,35. — L'animale non si è più mosso, continua a presentare tremiti.

Viene introdotto nella camera un altro cane. Allora l'animale in osservazione si alza e si muove spontaneamente verso il nuovo venuto.

Si nota che nel camminare presenta ancora una leggera paresi sinistra posteriore. Si vede però che va rapidamente migliorando.

20. — È molto migliorato, non si muove però volentieri, pare stanco e sta preferibilmente coricato. Gli viene offerto del latte. Ne beve pochissimo.

23 marzo. — Stesse condizioni che vanno sensibilmente migliorando.

30 Id. — Nulla di nuovo. Seguita rapidamente il miglioramento. Scomparso ogni speciale fenomeno.

31 Id. — Condizioni generali buone. — Peso invariato. — Emometria 90.

Riassumendo, abbiamo osservato in questo caso fenomeni abbastanza spiccati da parte del sistema nervoso. L'intossicazione però è decorsa in modo rapido e non grave. Dopo tre giorni l'animale era completamente rimesso, non aveva perduto in peso, il suo tasso emoglobinico si era ben poco abbassato. Noi consideriamo questo caso come una delle forme tipiche di intossicazione acuta da trasfusione di sangue anemico. E queste forme acute sono anche le più benigne. Vedremo in altri casi ai fenomeni acuti tener dietro una forma grave di intossicazione cronica.

Probabilmente al prodursi o no di questa forma cronica, oltre al tasso emoglobinico ed alla quantità del sangue trasfuso, non è estranea la diversa resistenza dell'animale che riceve il sangue.

Un buon esempio di avvelenamento cronico susseguente a fenomeni acuti di una certa intensità ce lo offre l'esperimento seguente:

Esperienza II.

Ad un cane di media grossezza, molto robusto, si incominciano a praticare il 2 febbraio delle iniezioni di pirodina.

Il sangue di questo animale, esaminato il 1° febbraio, segnava 95 all'emometro del Fleischl; il peso dell'animale era di Kgr. 5,100.

Data	Quantità di pirodina iniettata	
2	0,05	
3	0,05	
4	0,05	
5	0,05	
6	0,05	
7	0,05	Emometria 25-30. Cromomet. 35.
8	0,03	Resina di gialappa gr. 50.
9	0,03	
10	0,03	" " "
11		Si sospendono le iniezioni di pirodina.
12		
13		

Il giorno 13 febbraio si pratica l'esame del sangue e si trova che segna all'emometro da 15 a 20.

Si procede subito ad un salasso dalla carotide. Si sospende ogni tanto l'uscita del sangue in modo da praticare il salasso a più riprese. Si riesce così ad avere 140 gr. di sangue. L'animale pare aver sopportato abbastanza bene il salasso. Avendo in pronto del sangue defibrinato proveniente da altro cane perfettamente normale, si procede per la giugulare alla trasfusione di questo sangue nell'animale salassato. Il sangue era mantenuto alla temperatura di 37.

Prima del sangue penetrano per la vena pochi grammi di soluzione fisiologica, tanto unicamente da riempiere il tubo e la cannula dell'apparecchio che ci serviva per la trasfusione.

La trasfusione procede un po' rapidamente. Il recipiente contenente il sangue è a circa 50 centimetri sul livello del tavolo di operazione.

Pochi minuti dopo iniziata la trasfusione, l'animale muore improvvisamente, senza convulsioni, anzi senza fare movimento di sorta.

Senza per ora entrare in alcuna considerazione su questo fatto, ci limitiamo a constatare come sia assolutamente da escludersi l'ipotesi che la morte sia dovuta ad entrata di aria nella giugulare.

Il sangue ottenuto da questo cane mediante il salasso praticato, come si è detto, prima della trasfusione, ci serve per la seguente esperienza.

Cagnolino perfettamente normale del peso di gr. 3250. Il sangue segna all'emometro 95.

13 febbraio '96. — Ore 17. — Si pratica per la carotide un salasso di grammi 120 circa.

Ore 18,20. — Per la giugulare si fa in questo animale la trasfusione dei gr. 140 di sangue anemico (emom. 15-20) proveniente dal cane di cui si è sopra riportato il diario. La trasfusione viene eseguita molto lentamente ed a pressione bassa quanto è possibile.

Durante tutta l'operazione non si osserva alcun fenomeno degno di nota. Appena terminata la trasfusione, si sutura rapidamente la ferita e si slega l'animale.

Il sangue segna all'emometro 40-45.

L'animale non è capace di reggersi in piedi, cade colla testa in avanti. Ha il dorso molto incurvato ad arco, tiene la testa quasi penzolone fra le gambe. Mentre gli arti posteriori sono estesi e mediocremente rigidi, gli anteriori invece sono flessi. L'animale è continuamente agitato da un tremito generale. I caratteri di questo tremito si differenziano bene da quelli di un semplice tremito da freddo.

19. — Per togliere l'animale dal pavimento bagnato ed un po' sdrucciolevole della camera d'operazione lo si trasporta in altra stanza a pavimento di legno.

Qui il cane riesce ad assumere una posizione seduta che però mantiene a stento. La colonna vertebrale è molto incurvata, le gambe anteriori sono molto divaricate come se fossero paralitiche. Presenta sempre tendenza a cadere colla testa in avanti. Tenta di sollevarsi, ma non può sostenersi sulle zampe posteriori. Le pupille reagiscono molto pigramente alla luce. Toccandolo, presenta delle contrazioni tonico-cloniche non molto pronunziate, generalizzate però a tutto il corpo.

19,15. — Animale nelle stesse condizioni. Presenta rigidità della colonna vertebrale e di tutta la metà posteriore del corpo. Lasciato tranquillo, assume una posizione che ricorda quella del Kanguro.

Polso buono, regolare, frequenza 126 al minuto.

19,30. — Tenta di alzarsi, ma non vi riesce, causa la rigidità del treno posteriore.

Da quando venne slegato e lasciato tranquillo, l'animale non ha più gridato. Messo in una cassa che gli serve di giaciglio, viene lasciato a sè.

23,19. — È in condizioni molto migliori. Messo fuori della sua cassa si tiene in piedi e riesce a camminare discretamente bene.

È però sempre notevole la curvatura della colonna vertebrale. Anche nei tentativi che l'animale fa per saltare le pareti della cassa dove si trova, non allunga completamente la colonna vertebrale.

Quando riesce a saltare nella cassa, vi si accovaccia senza difficoltà e vi si corica sul fianco curvandosi colla schiena a semicerchio, posizione per altro normale per il cane. Le pupille seguitano ad essere dilatate ed a reagire pigramente e debolmente alla luce.

14 febbraio. — In tutta la giornata le condizioni dell'animale sono rimaste quasi invariate. Non ha mangiato, non ha tentato di uscire dal suo giaciglio, dove è rimasto tutto il giorno coricato e sonnacchioso.

Alla sera messo appositamente fuori della cassa, dove sta coricato, si vede che si regge abbastanza bene sulle gambe. È ancora molto debole ed ha tendenza a cadere sul fianco. Presenta ancora un certo grado di rigidità alla colonna vertebrale ed agli arti posteriori. Non rimane che poco tempo in piedi, preferisce la posizione seduta. Salta abbastanza bene la parete della cassa, dove va a coricarsi.

Emometria 45.

Le pupille sono sempre dilatate. Nella sera beve un po' di latte. Tutti i fenomeni sovra descritti vanno scomparendo, ma molto lentamente. Il tasso emoglobinico va invece diminuendo per raggiungere un *minimum* il giorno 20 febbraio, in cui troviamo segnato sul diario:

20 febbraio. — Emometria 35. L'animale non appare ancora completamente rimesso. La ferita al collo (per la trasfusione) è quasi guarita. Uno solo dei punti di sutura dà una leggera suppurazione senza importanza.

Lentamente l'animale va rimettendosi. Il tasso emoglobinico cresce ed al giorno 26 troviamo sul diario:

Emometria 40-43. L'animale appare completamente rimesso.

In questo stesso giorno si procede ad una nuova trasfusione di sangue anemico.

Esperienza III.

18. — Per la giugulare, col solito metodo e colle volute cautele si iniettano gr. 120 di sangue defibrinato, tolto ad un cane da caccia sottoposto da qualche tempo alle iniezioni di pirodina con contemporanea somministrazione per via gastrica di resina di gialappa. (Il cane in questione, al momento in cui venne salassato, si trovava in cattive condizioni. All'emometro il sangue segnava 25, l'animale stentava a reggersi in piedi, rifiutava il cibo ed il peso che prima dell'esperienza era di Kgr. 17,3 era disceso a Kgr. 12,4. Non è necessario osservare che da

parecchi giorni prima di praticare il salasso si era sospesa la somministrazione di pirodina).

L'iniezione procede lentamente a pressione moderata e si termina senza incidenti. Subito dopo terminata la trasfusione, l'animale presenta un respiro profondo, lento, stertoroso come se dormisse profondamente.

Suturata rapidamente la ferita, si slega l'animale. Messo a terra, riesce a tenersi sulle zampe, avendo però gli arti posteriori divaricati, semiflessi. Presenta un certo grado di contrattura al dorso e tremiti continui agli arti posteriori. Riesce a camminare ed anche a spiccare un piccolo salto, però con molto stento. Pare che non sappia dirigersi; va a battere violentemente il capo contro uno sportello a vetri di un armadio, dentro al quale tentava di nascondersi.

Emometria (poco dopo la trasfusione) 35.

19. — L'animale non si è più mosso da un angolo della camera, dove si è accovacciato. Anche ora non si riesce a farlo muovere se non eccitandolo. Ha l'aspetto istupidito. Presenta paresi degli arti, specie dei posteriori. Leggere scosse sussultorie, generalizzate a tutto il corpo.

23. — Il cane dorme profondamente, messo fuori della cassa, dove sta coricato cammina, ma un po' stentatamente per paresi del treno posteriore. Riesce nondimeno facilmente a saltare nella sua cassa, dove subito si corica e si addormenta. Risponde poco alle eccitazioni. Anche picchiando col piede contro le pareti della cassa, l'animale non alza la testa, nè fa alcun movimento.

27 e 28 febbraio. — Quantunque completamente libero, l'animale non ha mai tentato di uscire dalla sua cassa. Senza essere eccitato, non si è mai messo neppure a sedere. Dorme quasi sempre. Facendo rumore vicino a lui, apre gli occhi, ma non alza neppure la testa. Neppure scuotendo la cassa, nella quale sta coricato, si riesce a fargli alzare la testa.

Messo fuori, sta sulle zampe e cammina abbastanza bene. Tenta però subito di ritornare al giaciglio e non cammina se non eccitato. Respiro e temperatura normale.

Non ha mangiato in questi due giorni che pochissima zuppa e bevuto un po' di latte.

29 febbraio. — Nella notte il cane ha bevuto ancora poco latte. Ogni tanto, stando coricato, emette dei gemiti. Messo fuori della sua cassa, si tiene in piedi, ma con stento, tenendo gli arti divaricati. Eccitato, cammina di mala voglia e barcollando, e tenta subito di dirigersi verso il suo giaciglio.

29 — Ore 15. — Il cane comincia ad emettere ogni tanto dei gemiti, che poco a poco diventano quasi continui.

Preso e messo sul pavimento della camera, riesce a sostenersi diritto sulle zampe rigide e divaricate. Anche senza che tenti di camminare, ogni tanto barcolla minacciando di cadere di fianco. Eccitato, cammina barcollando come ubbriaco. Si dirige subito alla sua cassetta, dove riesce ad entrare da sè superando le pareti della cassa stessa. Ricoricatosi, ricomincia a gemere. I gemiti ora si ripetono ad ogni movimento respiratorio.

29 — Ore 16. — Tolto l'animale dalla sua cassa, riesce ancora a tenersi in piedi, tenendo però molto divaricati gli arti posteriori che sono rigidi. Ha una spiccata atassia di tutti gli arti, per cui la sua andatura è molto barcollante ed incerta. Non riesce ad entrare nella sua cassetta se non appoggiandosi al muro e con molto stento. Se gli si presentano ostacoli sulla sua strada, riesce molto bene ad evitarli.

16,30. — Lo stato dell'animale va rapidamente peggiorando. La temperatura rettale non è più che 35.

17. — L'animale muore.

All'autopsia non si riscontra nulla al cuore ed ai polmoni, nulla alla milza, ai reni, al fegato ed all'intestino. Per quanto questi organi vengano esaminati con cura, non si riscontrano infarti od altri fatti emorragici. Non si trovano coaguli nelle cavità destre del cuore. Il cervello si presenta anemico. Nulla di speciale alle circonvoluzioni od alla base. La corteccia è molto pallida, emorragie puntiformi nella sostanza bianca, sul pavimento dei ventricoli laterali e nel centro ovale.

Riepilogo. — Queste due esperienze si riferiscono ad un cane che, malgrado fosse apparentemente in buone condizioni, tuttavia aveva un tasso emoglobinico alquanto inferiore alla norma e dimostrano gli effetti della trasfusione di sangue anemico, avente un tasso emoglobinico di 15, 20 e 25 ripetute ad intervallo di 13 giorni di distanza l'una dall'altra.

In seguito alla prima trasfusione praticata previo salasso corrispondente al 3,6 °/o del peso del corpo, si è manifestato un complesso molto imponente di disturbi riferibili ad avvelenamento acuto, in massima paragonabili a quelli già descritti per l'Esp. 1ª, ma molto più intensi. Questi disturbi non dileguarono interamente neanche dopo trascorse 24 ore e lasciarono come conseguenza un malessere generale persistente e fatto più notevole un'anemia che invece di migliorare si fece anzi più grave e andò lentamente scomparendo.

La seconda trasfusione fatta mentre l'animale era apparentemente in buone condizioni, ma aveva ancora un'emometria molto bassa di 40-45, malgrado sia stata praticata con sangue

avente una emometria di 25 e senza previo salasso, tuttavia ha dato luogo a fenomeni gravi di avvelenamento acuto; però meno imponenti di quelli osservati in seguito alla prima, ma invece seguiti da un rapido peggioramento nelle condizioni dell'animale con disturbi notevoli da parte del sistema nervoso, fra cui primeggiano l'atassia spiccata, ed uno stato quasi comatoso. Il peggioramento fu progressivo e seguìto da morte con ipotermia ed accentuazione di tutti i sintomi dopo tre giorni dalla trasfusione.

Il reperto dell'autopsia ha dimostrato in questo caso la presenza di lesioni anatomiche rilevabili nel cervello per molteplici emorragie puntiformi e quindi non riesce possibile il giudicare in quale misura i disordini osservati siano riferibili alla intossicazione ovvero alle lesioni descritte. Tuttavia senza volere dare soverchia importanza a questa esperienza, intorno alla quale ci riserviamo di discutere in seguito, ci limitiamo a mettere in rilievo che l'autopsia non ha permesso di dimostrare le lesioni che si riscontrano negli animali morti per intossicazione da fermento della fibrina.

Esperienza IV.

Ci siamo serviti in questa esperienza di sangue proveniente da un piccolo cane del peso di kgr. 5,4 anemizzato al solito colla pirodina.

Il sangue di questo cane prima della somministrazione di pirodina segnava 100 all'emometro. Il giorno in cui si prese il sangue non segnava che 25-30. Da parecchi giorni prima dell'operazione, l'animale non riceveva più pirodina.

11 marzo. — Si sceglie per la trasfusione una cagnetta bastarda a mantello bianco, del peso di kgr. 4,5. È perfettamente normale. Da qualche giorno si trova in laboratorio in osservazione. È in ottime condizioni di nutrizione, agile e vispa nei suoi movimenti.

Emometria 95-100.

Prima di procedere alla trasfusione si pratica un salasso dalla carotide destra. Si tolgono gr. 120 di sangue.

Segno di malessere. Il cuore si indebolisce, il respiro diventa raro e superficiale.

Si mette l'animale colla testa in basso e gli si fanno due iniezioni di etere solforico. In pochi minuti le condizioni ridiventano normali.

17. — Si isola la giugulare destra e col solito metodo e colle volute

cautele si iniettano 120 gr. di sangue proveniente dal cane anemico di cui sopra si è fatto parola. Il sangue è stato defibrinato accuratamente filtrato per garza e mantenuto in termostato a + 37. La pressione a cui si fa la trasfusione è molto bassa. L'altezza della colonna liquida è di circa 8 cm. Si lascia defluire il sangue molto lentamente, ed ogni tanto anzi se ne sospende per qualche minuto il deflusso.

Malgrado tutte queste precauzioni la trasfusione non decorre senza incidenti. Appena l'animale ha ricevuto qualche cm. di sangue, emette forti grida, brevi ed interrotte. Quasi subito è preso da un accesso di convulsioni toniche generali. Il respiro diventa molto superficiale, anzi per un momento si sospende. Il cuore invece si mantiene abbastanza valido, polso un po' vuoto, molto frequente, ma regolare.

Si sospende per qualche minuto la trasfusione che si riprende tosto ad animale più tranquillo, essendo rapidamente scomparsi i fenomeni sovra descritti; mentre però si procede nella trasfusione l'animale seguita a presentare tremiti generali spiccati specialmente a sinistra. Il respiro è prevalentemente diaframmatico, molto anelante, evidenti i movimenti delle pinne nasali.

Terminata la trasfusione si sutura rapidamente la ferita e si slega l'animale. L'operazione ha avuto in tutto la durata di una mezz'ora.

17,30. — Slegato l'animale e messo a terra si vede che è capace di reggersi in piedi. Però non appoggia quasi al suolo l'arto destro. Fa qualche passo; ha un'andatura molto barcollante specie nel senso della lateralità. Ogni tanto pure l'animale minaccia di cadere colla testa in avanti.

Tenta di defecare. Vi riesce solo dopo parecchi tentativi non potendo far forza sugli arti posteriori e minacciando ad ogni tratto di cadere.

Appare molto stanco. Eccitato a camminare cerca subito di rifugiarsi in qualche angolo dove appoggiandosi al muro e con qualche stento riesce a prendere la posizione seduta.

Anche in perfetto riposo presenta un grado elevato di dispnea. Il respiro è sempre a tipo prevalentemente addominale. Frequenti orripilazioni, e tremito diffuso a tutto il corpo.

Risponde con intelligenza agli stimoli, mostra di capire e di interessarsi a quanto succede intorno a lui.

18. — Si obbliga di nuovo l'animale, che spontaneamente non ha più cercato di cambiar sito, a camminare per la camera. Presenta una andatura felina, paresi del treno posteriore, leggero grado di contrattura del dorso.

Emometria 55.

18,30. — Persistono gli stessi fenomeni, solo con l'intensità minore. Cercando di afferrarlo fugge abbastanza rapidamente. Ha però sempre

un'andatura incerta e barcollante. Le oscillazioni sono notevoli specie nel senso della lateralità.

14 e 15 marzo. — Dal momento dell'operazione l'animale ha costantemente rifiutato qualunque genere di cibo. È rimasto sempre coricato in un angolo della camera di operazione senza mai muoversi spontaneamente.

16. — Stato dell'animale invariato. Non mangia. Lo si rimanda al canile.

20. — L'animale è molto diminuito di peso. Pesa ora solamente Kgr. 3,6. Colle zampe è riuscito a lacerare la sutura della ferita al collo. I margini della ferita sono divaricati. Questa però non ha cattivo aspetto. Sul fondo granulazioni di buona natura. Persistono i fenomeni di paresi al treno posteriore specialmente a sinistra. Meno spiccata l'andatura atassica. Alla cornea sinistra si osserva intorbidamento con viva iniezione pericheratica. Il sacco congiuntivale è pieno di catarro purulento. A destra profonde ulcerazioni al centro della cornea con intorbidamento di tutta la porzione centrale. La pupilla a sinistra è midriatica. Lo stato generale è sempre molto depresso. Si regge bene sulle zampe ma non cammina se non vi è costretto, e subito cerca di rifugiarsi in qualche angolo per coricarsi. Nella posizione di riposo non presenta più nulla di speciale. Ha ancora qualche volta dei tremiti generali.

31. — L'animale ha ancora perduto di peso. Pesa oggi Kgr. 3,5. Malgrado ciò lo stato generale appare migliorato. Sono scomparsi tutti i fenomeni da parte del sistema nervoso. L'occhio sinistro è guarito, l'occhio destro è in via di riparazione.

Emometria 50-55.

Senza più oltre riportare i particolari del diario di quest'animale, diremo semplicemente che andò lentamente rimettendosi per modo che alla fine di aprile potè servire per altra esperienza che riferiremo in seguito.

Per ora ci limitiamo a notare come in questo caso ci trovavamo di fronte ad un animale con scarsa resistenza, tanto che tollera molto male un salasso inferiore in quantità al 3 % del peso del corpo, salasso che è ordinariamente ben tollerato dagli altri animali.

In rapporto con questa scarsa resistenza, si ha, in seguito alla trasfusione di sangue anemico, lo scoppio di una serie imponente di fenomeni dovuti in massima parte al sistema nervoso. Dominano la scena i fenomeni paretici.

Ai fenomeni immediati succede una grave intossicazione cronica, con perdita progressiva del peso, anoressia, depressione generale, e note di profonda denutrizione. L'emometria rimase immutata. La rigenerazione globulare non tende a farsi con quella rapidità che si riscontra dopo le anemie da salasso, e negli animali stessi anemizzati colla pirodina.

Ad ogni modo dopo trascorsi più di venti giorni l'animale comincia a migliorare, pure rimanendo immutata l'emometria, pure seguitando la diminuzione di peso.

Primi a scomparire sono i fenomeni nervosi, vengono in seguito le alterazioni corneali. Cresce in seguito il peso ed il tasso emoglobinico, finchè, verso il fine di aprile, l'animale che ha riacquistata tutta la primitiva vivacità, si può considerare come completamente rimesso.

* * *

L'intensità dei fenomeni che si provocano negli animali che ricevono sangue anemico, è entro certi limiti proporzionale al grado di anemia del sangue iniettato.

Anche qui nel produrre o no di certi fenomeni e nel grado dell'intensità loro ha parte la maggiore o minore resistenza dell'animale trasfuso.

A parità di altre condizioni un animale robusto in buone condizioni di nutrizione sopporterà molto meglio la trasfusione di sangue anemico di un altro animale o naturalmente più debole o già indebolito per essere antecedentemente stato sottoposto ad iniezione di sangue anemico.

Riferiamo a questo proposito due esperienze che ci sembrano molto dimostrative.

Il sangue che ci servì per queste due esperienze ci venne fornito da un robusto cane di razza *boul-dog*, sottoposto alle iniezioni di pirodina. Senza riportare il lungo diario di questo animale ci limiteremo ad osservare che mentre presentava una progressiva diminuzione di peso abbastanza notevole, andava molto lentamente diventando anemico sotto l'influenza della iniezione di pirodina.

Appena si lasciassero trascorrere pochi giorni senza somministrare la solita dose di farmaco subito accresceva notevolmente il tasso emo-

globinico nel sangue di questo animale. E questo fatto lo abbiamo potuto osservare parecchie volte nel lungo tempo in cui l'animale rimase in laboratorio e sottoposto al trattamento colla pirodina.

Valgano alcuni esempi:

Il 24 marzo il sangue di questo animale segnava all'emometro 25-30. Il cane poi aveva dal principio dell'esperienza perduto 600 grammi di peso. L'animale seguita a ricevere pirodina nella dose di 20 centig. al giorno, sino al 27 dello stesso mese poi si sospende.

Quattro giorni dopo, ai 31 di marzo il sangue segnava già all'emometro 50.

Si lascia decorrere senza più somministrare nuova pirodina un periodo di tempo abbastanza lungo, in cui il contenuto del sangue in emoglobina rimane pressochè immutato e l'animale seguita a perdere di peso. L'11 di aprile si somministra nuova pirodina (Cgr. 80 in tre dosi in quattro giorni). Questa volta l'animale diviene rapidamente anemico ed il giorno 14 in cui si sospende di nuovo la somministrazione del farmaco, il sangue segna all'emometro 15-20.

Quattro giorni dopo, il 18 aprile il sangue segna già di nuovo all'emometro 50-55.

In queste condizioni viene praticato al cane un salasso alla carotide sinistra. Si tolgono circa gr. 350 di sangue che viene utilizzato per le due esperienze seguenti:

Esperienza V.

Piccola cagna di Kg. 2,800, mantello fulvo. È molto vivace e robusta. Cammina e corre volentieri per la camera. Presenta però nell'andatura un leggero grado di barcollamento e muove meno bene l'arto posteriore destro. Si trova da pochi giorni in laboratorio e non ha mai servito ad alcuna esperienza.

Ore 16. — Legato l'animale sul tavolo di operazione, si mettono allo scoperto e si isolano la giugulare e la carotide destra. Dalla carotide si tolgono gr. 84 di sangue. L'animale sopporta molto bene senza nessun fenomeno la sottrazione di sangue.

Subito dopo per la giugulare si iniettano gr. 110 di sangue proveniente dal cane di cui si è sopra detto (Il sangue era defibrinato, colato attraverso garza e lamina di porcellana a piccoli fori, e mantenuto a bagno maria, a 37).

La trasfusione viene eseguita abbastanza speditamente a pressione bassa. L'imbuto contenente il sangue stava a circa 20 cm. sopra il collo dell'animale. Nessun fenomeno degno di nota durante la trasfusione. Si sutura, previa legatura dei vasi la ferita cutanea e si slega l'animale.

16,30. — Posto a terra, si vede che è diventato un poco meno vivace. Del resto cammina abbastanza bene senza presentare disturbi degni di nota. Non ha tremito. Evita bene gli ostacoli ed eseguisce con facilità anche movimenti abbastanza complessi e difficili. Non presenta dispnea neppure dopo aver corso per la camera. Risponde bene a tutti gli eccitamenti. Presenta però un leggero incurvamento nella colonna vertebrale, ed appena accennata una leggera incertezza nel movimento degli arti posteriori. Non presenta irrigidimento. Si volta bene in ogni senso e cammina anche all'indietro.

17. — L'animale, che da qualche po' di tempo era coricato e tranquillo, ha vomitato. Subito dopo eccitato, cammina e si muove bene come prima. Si può dire che all'infuori del vomito non presenta altro fenomeno degno di nota.

17,20. — Nuovi conati di vomito che poi non si sono più ripetuti.

19 aprile. — L'animale è perfettamente normale.

Esperienza VI.

18 aprile. — Cagnetta bastarda a mantello bianco che ha già servito precedentemente ad altra esperienza (Esp. IV). Ora appare completamente rimessa ed ha interamente riacquistata la sua vivacità. Fissato l'animale al tavolo di operazione, senza preventivo salasso, si trasfondono per la giugulare destra gr. 170 di sangue anemico in grado leggero (50-55 all'emometro) e proveniente dallo stesso animale che ha dato il sangue per l'Esp. V. La trasfusione viene eseguita abbastanza speditamente e durante l'operazione non si osserva alcun fenomeno degno di nota.

18. — Suturata rapidamente la ferita si slega l'animale. Messo a terra, cammina bene e con facilità, ma invece di continuare a girare per la camera come faceva prima dell'operazione. Cerca subito di rincantucciarsi. Presenta *dispnea abbastanza grave e tremito generale.*

Dopo qualche minuto si cerca di farlo camminare, ma non si riesce che a forza a farlo muovere dal cantuccio dove si è rifugiato. Quando con ripetuti eccitamenti lo si costringe a muoversi si vede che cammina bene e con facilità.

19. — L'animale è stato fin ora accovacciato in un angolo della camera. Si ribella all'inserviente che vuole obbligarlo a muoversi. Malgrado che sia stato cacciato dal suo cantuccio ed obbligato a camminare un po' per la camera, non presenta più dispnea. Si può dire che l'animale ha l'identico aspetto che presentava prima dell'operazione. Soltanto sembra desideri rimanersene tranquillo coricato.

19 aprile. — L'animale è perfettamente normale.

Nelle due esperienze ora riferite tutti e due gli animali hanno presentato sintomi poco rilevanti, ma però in grado diverso. Mentre il primo dei due cani non presenta quasi altro sintomo chiaramente rilevabile all'infuori del vomito; nel secondo, animale debole, da poco rimesso da uno stato di denutrizione grave, lo stesso sangue, dato però in quantità più forte (72 %) che nell'altro animale, provoca dispnea, tremito, ecc., fenomeni non rilevatî nell'altro animale. Il nostro asserto, della correlazione esistente fra intensità di sintomi e grado di anemia del sangue trasfuso, ci pare venga provato con molta chiarezza dall'esperienza ora riferita.

Lo stesso cane che in seguito a trasfusione di sangue proveniente da animale profondamente anemico (Esp. IV) aveva presentato fenomeni gravi di intossicazione acuta e cronica, sottoposto ora a trasfusione di sangue proveniente da animale appena mediocremente anemico, presenta fenomeni leggeri e che prontamente si dileguano.

***

La temperatura degli animali trasfusi, scesa oltre la norma dopo il salasso, non cresce trasfondendo sangue anemico. Quando in seguito alla trasfusione si ha la morte dell'animale, allora la temperatura va abbassandosi fino a raggiungere come nella Esp. II, poco prima della morte, solo i 35 gradi.

Però non si hanno sempre temperature subnormali neppure durante lo svolgersi dei sintomi di intossicazione acuta (Esempio l'Esp. I), e neppure quando si constata abbassamento di temperatura, questo va fino al punto da presentare una vera ipotermia.

Come esempio dell'ordinario comportamento della temperatura durante e subito dopo la trasfusione di sangue anemico valga il protocollo dell'esperienza seguente.

Esperienza VII.

28 marzo 1896. — Piccolo cane bastardo. Pesa Kgr. 3,8. Mantello nero. Molto vispo.

Prima di essere operato presenta una T rettale di + 40, respiri 14 al minuto, polso 84. Il sangue segnala all'emometro 60.

Fissato l'animale sul tavolo di operazione lo si salassa alla carotide. Si tolgono all'incirca 95 grammi di sangue. Dopo il salasso la temperatura rettale è discesa a 37,5. Respiro 22. Polso 74.

18. — Per la giugulare sinistra col solito metodo, a bassa pressione si procede alla trasfusione di sangue defibrinato proveniente da altro cane anemizzato colla pirodina. Il sangue che si trasfonde segna all'emometro 25, è defibrinato, passato per garza e conservato a bagno maria a + 37.

18,30. — In circa 20 minuti ed a pressione molto bassa si iniettono circa gr. 320 di sangue. Durante la trasfusione l'animale non ha presentato sintomi degni di nota. Soltanto ebbe apnea.

Durante e subito dopo la trasfusione la temperatura rettale è di + 36,5.

Respiro 22. Polso 120.

Si sutura rapidamente la ferita e si slega l'animale.

18,40. — Messo a terra si vede che si regge malamente sulle zampe. Presenta molto spiccata l'andatura atassica con paresi del treno posteriore, specialmente manifesta all'arto destro. Le pupille sono normali e reagiscono bene alla luce.

18,50. — L'animale non si muove se non è eccitato; appena lasciato tranquillo cerca subito un angolo dove coricarsi. Solo per essere stato obbligato a percorrere la stanza di vivisezione presenta forte dispnea e respirazione stertorosa. Presenta tremito diffuso e tratto tratto scosse cloniche più evidenti al tronco. Spasmi respiratori simili a conati di vomito.

19. — L'animale ha avuto vomito. Non ha emesso che mucosità non sanguigne in quantità scarsa.

La paralisi del treno posteriore si è fatta più evidente. L'animale è irrequieto, geme, presenta come una specie di tosse accompagnata da scosse di tutto il tronco. Tutti questi fenomeni sembrano attribuibili a convulsioni del diaframma. Dispnea, impossibile contare il respiro.

20,15. — L'animale si è alzato spontaneamente e passeggia per la camera. Lo stato generale è notevolmente migliorato.

23. — L'animale coricato nella sua gabbia emette un gemito quasi continuo. Messo fuori della gabbia sta ritto per pochi minuti poi si corica. Non cammina se non eccitato. La deambulazione però è migliorata quantunque permanga la paresi del treno posteriore.

29 Id. — Lo stato generale dell'animale appare migliore, non geme più. Lasciato tranquillo non si muove in tutto il giorno, non mangia.

30 Id. — Stesse condizioni del giorno precedente. Quantunque in libertà non si muove quasi mai, sta quasi tutto il giorno coricato e dorme molto. Costantemente rifiuta il cibo.

31 Id. — Condizioni generali migliorate. L'animale seguita però sempre a rifiutare il cibo ed a rimanere coricato la massima parte del giorno.

Presenta catarro congiuntivale e leggero opacamento delle cornee.

Emometria 50.

Senza più oltre riportare il diario di questo animale basterà ricordare come dopo aver anch'esso presentata una progressiva diminuzione di peso e note di denutrizione profonda, sia poi andato molto lentamente migliorando fino a ritornare quasi al primitivo stato normale.

Nelle esperienze finora riportate gli animali ricevevano il sangue anemico direttamente in circolo per la giugulare. In altre esperienze noi abbiamo voluto vedere l'influenza delle trasfusioni peritoneali di sangue anemico. I fenomeni riscontrati negli animali trasfusi sono perfettamente identici sia che il sangue anemico venga iniettato per la via venosa o per la via del peritoneo. Riportiamo a questo proposito l'esperienza seguente.

Esperienza VIII.

30 marzo. — Piccolo cane bastardo del peso di Kgr. 4,4.

Emometria 95.

Dalla carotide si tolgono gr. 175 di sangue. Subito dopo il salasso, suturata la ferita, si mette a terra l'animale. Il cane non dà punto segno di aver sofferto. Cammina bene, non ha dispnea, si mostra molto vivace.

18. — Mediante un ago cannula introdotto nel cavo addominale ed unito con tubo di gomma al recipiente contenente il sangue si iniettano al cane gr. 250 di sangue defibrinato.

Il sangue proviene da altro grosso cane reso lentamente anemico colla pirodina a cui tratto tratto si associava la resina di gialappa. Da 6 giorni questo animale non riceveva più pirodina, ed il suo sangue segna all'emometro 20.

19. — Circa 20 minuti dopo la trasfusione l'animale si mostra stanco. Non si muove che dietro eccitazioni dirette. Presenta un leggero grado di atassia, e tratto tratto qualche orripilazione. Ha completamente perduta la vivacità primitiva.

19,30. — Leggero tremito generale. L'animale è intontito, rimane

alle volte anche in piedi per parecchi minuti nella stessa posizione senza muoversi.

L'animale ha presentato a varie riprese fenomeni di spasmo muscolare in specie agli arti posteriori ed alla colonna vertebrale.

Dopo essere stato costretto a camminare, lasciato a sè, rimane per un certo tempo in una posizione strana col dorso incurvato e gli arti tesi. Il capo non partecipa per nulla ai fenomeni di spasmo.

19,40. — L'animale è coricato. Presenta dispnea. Nell'inspirazione si vede un movimento ritmico di tutto il corpo, vi prendono parte contraendosi anche i muscoli degli arti posteriori. Le inspirazioni sono molto lunghe ed accompagnate da tremito generale.

19,45. — L'animale è rimasto in questo tempo in perfetto riposo. Malgrado ciò presenta una respirazione spasmodica a scatti. Ha contratture in estensione degli arti posteriori. Sta male coricato. In piedi si appoggia al muro. Agli arti il tremito si è fatto molto evidente ed è costituito da leggere scosse cloniche non molto rapide.

23,30. — Il cane è coricato tranquillo. Grida mentre lo si toglie dalla gabbia, non cammina se non di mala voglia, quando venga eccitato direttamente. Presenta evidente andatura atassica.

31 Id. — Emometria 75.

L'animale viene a morire il 5 aprile, senza che, essendo noi assenti dal laboratorio, si sia potuto seguitare ad osservarlo. L'autopsia eseguita dal dott. Robecchi, non dà nessun reperto interessante. Esclude assolutamente la peritonite e qualsiasi lesione cerebrale.

Studiati i fenomeni provocati dalla trasfusione di sangue omogeneo, proveniente da animali anemici, ci parve di dovere studiare i fenomeni che potesse provocare l'iniezione di semplice siero proveniente da sangue di animali anemici.

Non riportiamo a questo proposito le nostre esperienze. Ci basti il dire che abbiamo praticate le trasfusioni, come già pel sangue defibrinato nelle vene e nel peritoneo. Essenzialmente i sintomi riscontrati sono stati gli stessi pel sangue defibrinato e per lo siero. Solo se vi si volesse trovare una qualche differenza, si potrebbe dire che gli effetti tossici sono stati meno gravi, trasfondendo semplice siero, che non quando si trasfondeva il sangue.

Bisogna però osservare che le nostre esperienze di trasfusione collo siero non furono molto numerose, importando a noi più che altro lo studio degli effetti della trasfusione di sangue defibrinato quale si pratica a scopo terapeutico.

Abbiamo già fatto notare, riportando anzi a questo proposito il protocollo di una delle nostre esperienze, come la resistenza individuale abbia parte notevole nell'intensità, con cui si manifestano i fenomeni tossici in seguito alla trasfusione di sangue anemico. Può darsi che a queste condizioni appunto di maggior resistenza di qualcuno degli animali da noi trasfusi collo siero sia dovuta la minore intensità di fenomeni da noi osservata.

È nostra intenzione ritornare sull'argomento.

Un'altra questione importante ci siamo proposti di risolvere, se cioè fosse lo siero di sangue anemico dotato di potere emolittico. Siamo a questo scopo ricorsi al conteggio dei globuli prima e dopo la trasfusione di siero di sangue anemico.

Quando alla trasfusione si faceva precedere il salasso, i conteggio dei globuli veniva fatto prima e dopo il salasso stesso. Nelle nostre ricerche ci siamo costantemente serviti del contaglobuli Thoma-Zeiss.

Riportiamo una delle nostre esperienze.

Esperienza IX.

16 maggio. — Lo siero che serve per la trasfusione proviene da un grosso cane maschio, reso anemico colle iniezioni di pirodina.

Il suo sangue segna all'emometro 20. Da parecchi giorni prima del salasso si erano sospese le iniezioni. L'animale era stato anemizzato molto lentamente, essendosi cominciata la somministrazione di pirodina fino dal 10 aprile. L'animale aveva molto perduto in peso, era diventato molto debole ed in stato di grande denutrizione. Ecco come del resto troviamo riassunte in calce al diario le condizioni dell'animale. " Da trentasei ore rifiuta ostinatamente ogni sorta di cibo. Beve avidamente dell'acqua. Da qualche tempo ad intervalli irregolari era soggetto a specie di lipotimie, cadeva improvvisamente al suolo, massime dopo movimenti appena un po' rapidi. Quantunque non avesse mai ricevuto resina di gialappa presentava, massime dal giorno 9 maggio in poi, scariche diarroiche molto abbondanti. Alla sera del giorno 11 l'animale è in pessime condizioni, al mattino del 12 è ancora peggiorato. Rifiuta il latte e beve avidamente dell'acqua. Le scariche diarroiche prima gialle sono stamane verdastre. L'animale quasi non è più capace di reggersi in piedi. Giace disteso sul fianco, respiro frequente e superficiale, sensorio molto depresso.

Viste le condizioni gravi dell'animale si decide di ucciderlo per dissanguamento. Il sangue vien raccolto in recipienti sterilizzati che poi vengono tenuti sul ghiaccio.

Collo siero di questo animale si procede alla esperienza seguente:

Cane normale a mantello bianco e nero.

Peso gr. 4400. Emometria 95.

Globuli rossi 8.216.600.

Si pratica dalla carotide un salasso estraendo gr. 130 di sangue.

Subito dopo il salasso:

Emometria 80.

Globuli rossi 4.721.000.

Per la giugulare sinistra si trasfondono gr. 300 di siero.

Un' ora dopo la trasfusione all' esame del sangue si hanno i dati seguenti:

Emometria 40.

Globuli rossi 2.975.000.

18 maggio. — Emometria 50-55.

Globuli rossi 4.640.000.

20 Id. — Peso dell'animale 4400.

Emometria 55-60.

Globuli rossi 6.480.000.

23 Id. — Emometria 50-55.

30 Id. — Peso 4200.

Emometria 40-45.

Globuli rossi 5.280.000.

8 giugno. — Peso 4080.

Emometria 80-85.

L'animale appare completamente normale.

Per vedere come si comportasse la pressione sanguigna e studiare con maggior esattezza la modificazione nel respiro, abbiamo fatto la seguente esperienza.

6 luglio 1896. — Cane volpino normale del peso di gr. 4200.

Alle ore 11 si scrive la pressione col chimografo di Ludwig ed il respiro. Si pratica un piccolo salasso di gr. 60 e si riscrive pressione e respiro.

12,05. — Si comincia la trasfusione scrivendo contemporaneamente pressione e respiro. L'operazione è finita alle 12,14. L'animale ha tremito e specialmente scosse cloniche agli arti posteriori.

La pressione si eleva notevolmente durante la trasfusione tanto che da una media iniziale di 76 mm., la pressione si eleva rapidamente ad un massimo di 180 con una media di 163. Durante tutto il tempo della trasfusione, la media non discende sotto il 152.

Venti minuti dopo finita la trasfusione è ancora a 129. Di pari passo la frequenza del polso aumenta da 136 a 164, e ancora dopo finita la trasfusione continua ad aumentare raggiungendo un massimo di 180.

Nel tracciato del respiro non si osservano modificazioni nel tipo. Solo aumenta la frequenza. L'esperienza è sospesa alle 12,35. Slegato l'animale si regge abbastanza bene sulle zampe. Ha però tremito generale.

Dalle esperienze sopra riferite risulta come fatto costante che praticando in animali normali la trasfusione o la parziale sostituzione di sangue con sangue tolto ad animali della stessa specie, profondamente anemici per avvelenamento cronico da pirodina, si determina una serie di disturbi variabile per intensità e durata ma molto caratteristici ed analoghi fra di loro.

Questi disturbi per il modo con cui si manifestano possono essere divisi in due gruppi e riferibili, diremo così, a due tipi diversi, uno relativo ad un quadro di intossicazione acuta, l'altro ad un quadro di intossicazione cronica. Non esistono però limiti precisi fra una forma e l'altra, perchè esse si riscontrano riunite nello stesso caso, quando i fenomeni sono stati molto gravi.

Il quadro della intossicazione acuta può iniziarsi già durante l'atto della trasfusione con disturbi notevoli del respiro che si fa raro con tendenza ad arrestarsi (Esp. IV, VII) o cambia perfettamente di tipo diventando prevalentemente addominale (Esp. VII) o si fa stertoroso (Esp. III) con inspirazioni profonde ed espirazione prolungata (Esp. I). Questi disturbi del respiro non sono però costanti e non vennero riscontrati nel caso nel quale si è descritta la grafica durante la trasfusione. Come unico fatto rilevabile in questo caso, vennero osservate modificazioni nella frequenza e nell'ampiezza.

Parimenti durante la trasfusione intervengono talora scosse tonico-cloniche per lo più limitate agli arti od anche soltanto a qualche gruppo muscolare.

Però i disordini più imponenti si manifestano specialmente dopo avvenuta la trasfusione ed in un periodo di tempo vario a seconda che la trasfusione venne praticata per via endove-

nosa o peritoneale. In quest'ultimo caso in causa delle speciali condizioni di assorbimento, i fenomeni intervengono soltanto dopo mezz'ora. In massima però i fenomeni acuti intervengono subito ed hanno raramente tendenza ad aumentare di intensità dopo che è trascorso qualche tempo dalla trasfusione, se si eccettua quando questa venne fatta nel peritoneo (Esp. VIII).

Nei casi leggieri, si osserva soltanto una incertezza nell'andatura appena apprezzabile, fenomeno di stanchezza per cui gli animali non si muovono se non eccitati fortemente, dispnea già manifesta nelle condizioni di riposo, ma molto intensa in seguito alle menome fatiche (Esp. V, 1, VI) e, sebbene incostantemente, vomito (Esp. VI e V). Questi disturbi scompaiono in un periodo di tempo più o meno breve, vario fra 1 ora (Esp. VI) e 3 ore (Esp. I) e dileguano senza lasciare traccie. Come ultimo fatto permane ancora inappetenza, che però cede a sua volta dopo qualche ora: cosicchè si ha un ritorno completo alle condizioni normali in meno di 24 ore.

Nei casi gravi invece, gli stessi fatti già descritti si manifestano con intensità e durata molto maggiore. La stanchezza è così forte da rendere impossibile agli animali di reggersi in piedi (Esp. II) o da obbligarli almeno al riposo per molte ore, tantochè mostrano tutti una spiccata tendenza a cercare subito un sito dove potersi rincantucciare appena slegati dal tavolo di operazione, e non vogliono muoversi neanche se eccitati fortemente.

L'andatura barcollante assume i caratteri di una vera atassia (Esp. VII, VIII) con movimenti di propulsione e con oscillazioni molto marcate nel senso laterale, tantochè gli animali camminano a stento e sembrano dover cadere ad ogni passo. Questa atassia è in parte dovuta a fenomeni paretici che si osservano con predilezione al treno posteriore. Però la paresi si accompagna a contrattura che talvolta è estesa anche alla colonna vertebrale (Esp. II e IV) e in alcuni casi obbliga l'animale a posizioni bizzarre, quasi plastiche, che ricordano fino ad un certo segno i fenomeni cataletttici (Esp. VII).

Contemporaneamente a questi disturbi tonico-paretici, se ne osservano altri di natura convulsiva molto caratteristici e costanti. Questi possono essere rappresentati da tremito, generalizzato fino, ed accompagnato da orripilazioni, e sotto questa

forma non mancano quasi mai in nessun caso; altre volte invece, ed anche molto sovente, sono rappresentati da contrazioni tonico-cloniche agli arti, con predilezione talvolta ad un lato piuttosto che all'altro, od anche generalizzate (Esp. II, VII, VIII, IV).

Da parte della psiche si rilevano scarsi disturbi, l'animale capisce quanto succede intorno a lui, e risponde se viene fortemente eccitato; distingue bene gli oggetti. Soltanto in alcuni casi gravi si dimostra come stupido, molto tardo ed anche incapace di discernere bene gli oggetti, per modo che va a battere per es. del capo in una vetriata (Esp. III).

Le funzioni del respiro sono quelle che subiscono maggiore disturbo dopo quelle già descritte. Infatti non è raro osservare dispnea anche in perfetto riposo: questa dispnea si fa poi molto spiccata in seguito a fatiche pure molto leggiere, come quella per es. di percorrere per breve tratto la sala di vivisezione, e talvolta in queste condizioni raggiunse i gradi più elevati, tanto che l'animale sta seduto appoggiandosi al muro, presenta movimenti delle pinne nasali, movimento di tutti i muscoli ausiliari del respiro, di cui non si viene nemmeno più a determinare la frequenza (Es. Esp. VII). Le funzioni del cuore non sembrano venire molto influenzate: soltanto si può ritenere come costante un aumento sensibile nel numero delle pulsazioni (da 74 a 120, Esp. VII). Anzi nei casi nei quali durante la trasfusione si è manifestato momentaneo arresto del respiro, il cuore ha ancora continuato a battere validamente. La pressione arteriosa nel caso in cui venne studiata durante e subito dopo la trasfusione, non ha subìto un aumento, il che prova che nulla ha modificato la forza del cuore nè la permeabilità delle vie circolatorie.

Le pupille sono per lo più dilatate e talvolta reagiscono pigramente alla luce (Esp. II); però anche in casi gravi, possono mantenersi normali e reagire in modo regolare.

Da parte dell'apparato digerente, all'infuori del vomito già accennato, non si sono potuti osservare disturbi speciali. Gli animali presentano talvolta bisogno di defecare, ma non hanno diarrea e, fatto importante a notarsi, non hanno scariche di muco sanguinolento: così pure il vomito non è tinto di sangue. Come fatto costante poi si osserva inappetenza più o meno ostinata a seconda della gravità degli altri sintomi, ma talora

così grave da far rifiutare il cibo per 24 ore (caso II) e anche per 4 giorni (Esp. IV).

Parimenti da parte dell'apparato urinario non vennero osservati disturbi. In nessun caso fu osservata ematuria od anche soltanto emoglobinuria od urobilinuria in seguito alla trasfusione.

Possediamo scarse osservazioni per rispetto al modo di comportarsi della temperatura, ma per quanto si può inferirne dalle medesime, risulta che la temperatura subito dopo la trasfusione ha tendenza ad abbassarsi (Esp. VII) sebbene questo fatto non sia costante, poichè in un caso dopo $^3/_4$ d'ora era di 39,5 C°, cioè di poco inferiore alla norma.

Per parte del sangue, sebbene le ricerche in proposito siano molto scarse, non sembra probabile che abbia luogo una notevole distruzione dei corpuscoli rossi d'un tratto nel periodo dell'avvelenamento acuto, perchè l'emometria si mantiene per lo più in rapporto colla diluzione subìta dal sangue durante la trasfusione ed i corpuscoli rossi non hanno subìto una diminuzione nel giorno successivo, ma anzi un aumento in rapporto all'inspessimento avvenuto nel sangue per il ristabilirsi nel medesimo dello equilibrio nella quantità d'acqua contenuta (Esp. IX). Però le ricerche istituite finora a questo scopo sono insufficienti e sono già state riprese per avere dati più precisi.

Il quadro di intossicazione cronica, quale venne osservato nei casi più gravi, comprende ancora in una certa misura i disordini sopradescritti ed ha poi per caratteristica essenziale lo sviluppo di profonde alterazioni nella nutrizione.

Fra i fenomeni analoghi a quelli già enumerati a proposito dell'intossicazione acuta, meritano speciale menzione l'anoressia, la debolezza generale e i disordini nervosi.

È un fatto costante che i cani così trasfusi rifiutano il cibo per 24 ore, ma talora si ostinano a non volerne affatto anche per 2-4 giorni (Esp. IV, III, III, I), ed anche quando incominciano a rimettersi, continuano ancora per qualche giorno a nutrirsi assai poco. La stanchezza generale osservata subito dopo la trasfusione e che rende gli animali pigri ed incapaci a muoversi senza essere fortemente eccitati, può scomparire molto presto, come si è veduto; ma in casi gravi, continua invece ancora per parecchi giorni (7 giorni nel caso IV) e va poi soltanto molto lentamente scomparendo. In modo analogo si com-

porta l'atassia e l'incertezza nei movimenti come pure la paresi del treno posteriore che possono ancora persistere oltre ad una settimana dopo la trasfusione.

Maggiore importanza presentano i fenomeni di denutrizione che si manifestano quando la trasfusione di sangue anemico ha provocato disordini gravi. Primeggia fra questi la diminuzione progressiva di peso negli animali talvolta molto sensibile e rilevabile ancora a lunghi periodi di distanza dalle trasfusioni. L'esperienza IV offre in proposito un esempio molto dimostrativo, poichè l'animale a cui si riferisce ha presentato in 17 giorni una diminuzione di 900 gr., corrispondente circa al quarto del peso totale. Questa diminuzione di peso non è in rapporto soltanto coll'alimentazione insufficiente, perchè venne osservata ancora in un periodo nel quale il cane incominciava già a nutrirsi abbondantemente. A questa diminuzione di peso corrispondono pure disordini molto profondi nella nutrizione, quali ad es. ulcerazioni corneali profonde, che vennero riscontrate troppo spesso per poter essere riferibili ad una semplice coincidenza, si manifestarono soltanto negli animali trasfusi. Per rispetto al modo di comportarsi del sangue negli animali trasfusi, non abbiamo avuto tempo ancora di raccogliere dati molto numerosi e completi, però attenendoci solamente a quelli relativi all'emometria, abbiamo potuto constatare con sicurezza un ritardo notevole nel ritorno al tasso emometrico primitivo nei cani che hanno presentato i fenomeni di intossicazione cronica sopradescritti. Così, per citare solo qualche esempio, nel cane che ha servito per l'esperienza IX, dopo 22 giorni dalla trasfusione il sangue non ha raggiunto ancora il tasso emometrico di prima. Parimenti nel caso IV dopo 17 giorni il tasso emometrico non si è modificato per nulla in confronto di quello osservato subito dopo il salasso corrispondente al 2-6 °/₀ del peso dell'animale. Un fatto analogo venne pure osservato nel cane che ha servito per l'esperienza II. Anzi, per quanto si può giudicarne dalle esperienze fatte in proposito, non solo il tasso emometrico ha poca tendenza a rialzarsi, ma in taluni casi subisce ancora una diminuzione raggiungendo od anche oltrepassando il limite minimo toccato prima della trasfusione e dopo il salasso. Così nell'esperienza II, mentre subito dopo il salasso l'emometria era di 40-45, invece 7 giorni dopo, cioè in un'epoca nella quale i

fenomeni dovuti ad aumento nella massa del sangue consecutivi alla trasfusione sono interamente scomparsi, il tasso emometrico non era più che di 35, e dopo 13 giorni dalla trasfusione è ancora soltanto di 40-45. Parimenti nella esperienza IX l'emometria si mantenne fra 50 e 55 in un periodo di circa 5 giorni, poi toccò un *minimum* di 40-45 dopo 12 giorni, e finalmente ricominciò ad aumentare ritornando in un periodo non molto lungo alla norma. Però a questo proposito occorrono ancora ulteriori ricerche, le quali vennero già intraprese e saranno proseguite particolareggiatamente.

L' intensità e la durata dei fenomeni che, come si è veduto, fu così varia nei singoli casi, è subordinata a molte circostanze inerenti alla qualità e quantità del sangue trasfuso come pure alle condizioni individuali dell'animale che riceve la trasfusione.

Per rispetto alla qualità del sangue trasfuso si può ritenere stabilito dalle nostre ricerche un rapporto chiaro fra grado di anemia dell'animale che fornisce il sangue ed intensità e durata degli effetti. Le esperienze IV, V e VI paragonate fra di loro dimostrano questa correlazione in modo indiscutibile. Per altra parte, come si vede dai singoli protocolli soprariferiti, i fenomeni imponenti vennero osservati soltanto con sangue tolto a cani fortemente anemici ed avente un tasso emometrico di 20-25. Le poche esperienze comparative da noi istituite negli effetti del siero di sangue e del sangue defibrinato tendono pure a far ammettere che il sangue defibrinato si mostri più tossico del solo siero. Oltre a questi fattori fino ad un certo segno valutabili, abbiamo dovuto acquistare la convinzione che la tossicità del sangue dipende pure da speciali condizioni che sfuggono ad un esame diretto e sono inerenti alla razza ed alla costituzione dell'animale che viene anemizzato. Così abbiamo ottenuto i risultati più belli nei cani a pelo fino e dotati di minore resistenza; invece furono scarsi gli effetti col sangue di cani bastardi, da pastore, ecc. Anche per l'individuo trasfuso ha larga parte nel determinare la gravità e durata dei fenomeni quell' insieme di condizioni imprecisabili che costituisce la predisposizione individuale. Questo fatto venne già messo in evidenza nei singoli protocolli ed appare molto evidente dalle esperienze II e III come pure dalle esperienze IV, V e VI, e si accorda del resto perfettamente coi principii generali della patologia.

Meno chiaro invece appare il rapporto fra quantità di sangue iniettato e intensità dei fenomeni, poichè per es. questi furono molto imponenti nella esperienza IV, nella quale pure la quantità introdotta fu scarsa, corrispondente soltanto a 2,6 % del peso ed uguale a quella tolta col salasso, mentre invece furono pure molto notevoli nell'esperienza VII con quantità corrispondente all'8,6 % del peso. Questa mancanza di rapporto non deve però recare maraviglia trattandosi di fenomeni molto complessi ancora affatto oscuri nelle loro cause e che non possono certo venire paragonati agli effetti d'un farmaco pel quale un dosaggio esatto è possibile e proporzionale ai risultati.

In due soli casi delle esperienze soprariferite si è avuta morte negli animali trasfusi ed in entrambi questa avvenne a qualche giorno di distanza dal momento della trasfusione. In un caso non si è potuto seguir bene l'animale in esperienza e non si può saper nulla di preciso intorno ai fenomeni presentati dal medesimo negli ultimi giorni. In entrambi poi la causa della morte riesce oscura. Nel caso relativo all'esperienza III si sarebbe tentati di riferire la morte all'intossicazione, poichè questa venne provocata per ben due volte sullo stesso animale a pochi giorni di distanza, e la seconda volta diede luogo a disturbi molto notevoli che andarono progressivamente peggiorando. Però all'esame necroscopico si sono trovate delle emorragie puntiformi nel cervello, le quali, sebbene per sè non valgano a dare ragione della morte, possono tuttavia spiegare alcuni dei fatti presentati dall'animale. Sulla causa che ha prodotto queste emorragie non è possibile nello stato attuale dei nostri studii l'emettere qualsiasi ipotesi. Nell'altro caso la necroscopia non rilevava nessuna alterazione anatomica degna di nota. Noi ci limitiamo per ora soltanto a far osservare che in questi due casi la morte non avvenne in seguito alle alterazioni ben note che sogliono conseguire all' intossicazione da fermento della fibrina.

***

Messi in rilievo i fatti sopradescritti, resta il còmpito più difficile relativo alla interpretazione che dei medesimi si può dare.

I risultati delle ricerche sopra esposte sono insufficienti allo scopo. Però ci sembra opportuno entrare in qualche discussione sui medesimi per vedere se essi possano ragionevolmente venire ritenuti come conseguenza della trasfusione di sangue tolto ad animali anemici, o non piuttosto come conseguenza di cause già note.

Per risolvere questa prima parte del problema noi dobbiamo proporci il seguente quesito:

I fenomeni osservati nelle nostre esperienze sono dovuti alla semplice trasfusione di sangue omogeneo, oppure alla presenza di pirodina nel sangue iniettato?

Prendiamo partitamente in esame le due ipotesi.

Gli effetti della trasfusione di sangue omogeneo con o senza previo salasso più o meno abbondante ed in quantità più o meno grande sono già noti da ricerche molto numerose ed istituite con molta diligenza da parecchi osservatori, cosicchè si possono ritenere interamente stabiliti. Ora mettendo a confronto gli effetti descritti negli studii classici di Panum (38), di Hayem (39), di Quincke (loc. cit.), ecc. con quelli da noi osservati, si trova subito una tale differenza, che non si può neanche pensare a paragonarli tra loro. Infatti le esperienze di questi osservatori come anche quelle di Landois, Worm-Müller, Forster, ecc., si accordano nel dimostrare che la trasfusione di sangue omogeneo non dà luogo in massima a disturbi di sorta alcuna, e quando succeda ad abbondanti salassi, può salvare la vita agli animali a cui viene praticata. Con esperienze di controllo eseguite in condizioni analoghe, servendoci del sangue di animali normali, abbiamo potuto assicurarci noi stessi della verità di questo fatto. I disturbi ai quali può dare luogo la trasfusione di sangue tolto ad animali normali della stessa specie, si riducono ad un leggiero brivido ed un aumento di frequenza nel respiro (Hayem, loc. cit., Esp. XLVII), come pure a leggiere modificazioni nella

temperatura che ha piuttosto tendenza ad abbassarsi (Hayem). Però questi disturbi sono per se stessi molto incostanti, vennero osservati soltanto in animali già affetti da anemia cronica e si manifestano anzi in modo affatto eccezionale, poichè d'abitudine gli animali appena slegati si mostrano vivaci come prima, mangiano volentieri e si comportano in tutto come animali normali.

Neanche si possono riferire i disturbi osservati da noi alla quantità eccessiva di sangue trasfuso, sufficiente a determinare una pletora sperimentale. Infatti le ricerche di Quincke (l. cit.) hanno messo in rilievo che per la trasfusione di quantità di sangue varie il 30 e 70 % del peso del sangue preesistente, come unico disturbo si manifesta vomito nella metà dei casi, ed inappetenza per un giorno; per il resto non si osserva nessuna modificazione nello stato generale. Soltanto in 3 casi venne eccezionalmente osservata la comparsa di un esantema, fatto che mancò sempre nei nostri casi. Ma che la pletora sperimentale non valga a determinare i disturbi da noi osservati, lo provano ad evidenza le esperienze II, IV e VI. In vero nelle due prime non vi fu affatto pletora, poichè la quantità trasfusa corrispose a quella tolta per salasso, e malgrado ciò i disturbi furono imponenti specialmente nel caso IV. Per contro nell'esperienza VI, relativa allo stesso animale dell'esperienza IV, malgrado la quantità introdotta sia stata uguale a 72 % del peso del sangue preesistente, i fenomeni furono assai scarsi, quando la trasfusione venne eseguita con sangue tolto ad un animale non molto anemico.

Quanto si è detto finora vale con più di ragione per i disturbi osservati nel periodo successivo alla trasfusione, quali la perdita di peso progressiva e la diminuzione del tasso emometrico o la nessuna tendenza ad un aumento del tasso medesimo. Infatti la perdita progressiva di peso non è certo riferibile soltanto al fatto della sottrazione sanguigna, poichè si sa dalle ricerche di Sanquirico (40) che i cani possono sopportare salassi del 3 % del peso ripetuti a brevi intervalli, senza soffrire per nulla nella loro nutrizione, anzi aumentando di peso.

Parimenti la diminuzione del tasso emometrico od almeno la nessuna tendenza ad un aumento osservata nei nostri casi non è un fatto che si riscontri normalmente come conseguenza

di gravi salassi. È noto con quanta rapidità i cani specialmente si rifanno dalle perdite sanguigne. Per citare soltanto qualche esempio, si sa dagli studii di Piorry (cit. da Hayem) che il cane sopporta molto bene perdite di $^1/_{25}$ del peso del corpo senza che si constatino fenomeni importanti nel periodo di riparazione. Parimenti Schramm (33) ha trovato che il cane può sopravvivere senza disturbi a perdite corrispondenti a $^2/_3$ % della sua massa sanguigna, e Quincke (loc. cit.) ha pure trovato che i cani dopo una perdita uguale al 30 % della quantità di sangue corrispondente al 2,5 % del peso del corpo, anche ripetuta, presentano già dopo pochi giorni un miglioramento e dopo 3-4 settimane hanno ripristinato il tasso emometrico primitivo. Lo stesso osservatore riferisce di avere in 3 casi durante 4-5 mesi tolto il doppio della quantità di sangue propria agli animali e di aver constatato che anche questa venne completamente riformata. Syon (41), che ha studiato con diligenza le modificazioni nel numero degli elementi del sangue dopo gravi perdite sanguigne, ha pure constatato che il termine entro cui si riproduce il numero primitivo di corpuscoli rossi varia fra 19 e 30 giorni per salassi del 4,5 % del peso del corpo, e per quelli corrispondenti come nei nostri casi al 3 % può anche essere di soli 9 giorni.

La pronta rigenerazione del sangue dopo salassi abbondanti è poi un fatto costante quando al salasso si fa seguire una trasfusione. Così Hayem (l. cit.) in un cane ridotto a tal punto di anemia cronica da salasso da avere più soltanto 2.200.000 corpuscoli rossi, in seguito alla trasfusione di sangue defibrinato normale, vide ridiventare normale la costituzione del sangue nell'animale trasfuso dopo 12 giorni.

Anche Panum (l. cit., esp. VI) in un cane dopo un salasso superiore al 30 % del peso del sangue dell'animale e successiva trasfusione di sangue defibrinato in quantità inferiore a quello tolto, non notò alcun disturbo da parte dell'animale, che anzi aumentò progressivamente di peso, tanto da guadagnare in 20 giorni 4.400 g.

Per altra parte nelle esperienze da noi riferite i disturbi furono molto gravi e persistenti anche nel cane relativo all'esperienza III nel quale la trasfusione venne praticata senza previo salasso.

Del resto anche noi, malgrado che l'opinione concorde degli autori sembrasse renderle superflue, abbiamo eseguito esperienze di controllo, iniettando in cani sottoposti prima a salasso abbondante, siero artificiale, e sempre abbiamo visto questi animali comportarsi ben diversamente da quelli a cui si trasfondeva sangue anemico.

Ecco il protocollo di una di queste esperienze:

Grosso cane a pelo nero.
Pesa Kgr. 22,750.
Emometria 110.
Globuli 6.400.000 (media di 3 conteggi).

17 febbraio. — Si pratica all'animale un abbondante salasso dalla carotide sinistra. Si estraggono grammi 680 di sangue (pari al 3 °/o del peso del corpo).

Subito dopo per la giugulare dello stesso lato trasfusione di liquido fisiologico (Clor. sodico gr. 5, Solfato di soda gr. 10, Acqua distillata e sterilizzata gr. 1000) in quantità di gr. 780.

La trasfusione procede bene senza che l'animale presenti nessun fenomeno speciale.

Dopo l'operazione, mentre si sutura la ferita, polso un po' debole, respiro superficiale.

Emometria 70-75.

Globuli 3.833.333 (media di 3 conteggi).

Slegato l'animale sta bene sulle zampe, cammina, non si mostra abbattuto.

Nella giornata non si nota nessun sintomo speciale.

Alla sera sta bene e consuma tutta la sua razione.

18. — Il cane sta bene, mangia.

L'animale essendosi sempre in seguito mostrato perfettamente normale, non farò che riportare i dati dei conteggi e delle emometrie.

25 Id. — Globuli 4.208.888 (3 conteggi).
Emometria 90.

4 marzo. — Globuli 4.308.333 (3 conteggi).
Emometria 90-95.

9 Id. — Globuli 6.187.500 (3 conteggi).

11 Id. — Globuli 6.379.166 (3 conteggi).
Emometria 110.

Si sospende l'osservazione.

L'animale pesa Kgr. 26,250.

Avendo così guadagnato in peso circa quattro chilogrammi in un periodo di 23 giorni.

Resta a vedere quale importanza possa venire attribuita alla presenza della pirodina nel sangue che ha servito per le nostre trasfusioni. In primo luogo la presenza della pirodina nel sangue che venne da noi utilizzato per la trasfusione è per lo meno molto ipotetica, perchè, come si è veduto dai singoli protocolli, noi abbiamo sempre lasciato passare un tempo vario fra 3-5 giorni di intervallo fra il giorno in cui si cessava la somministrazione di pirodina e quello in cui si adoperava il sangue per la trasfusione. E per altra parte sebbene si conosca nulla sul tempo in cui questo veleno attraversa l'organismo, si sa tuttavia che nel sangue è difficilissimo di dimostrare la presenza di veleni che sono pure dotati di azione cumulativa perchè questi rimangono piuttosto nei parenchimi degli organi, ma non stanno nel sangue. Ma qualora pure si dovesse ammettere che una piccola quantità di pirodina era contenuta nel sangue che venne trafuso, non si spiegherebbe con ciò per nulla la serie dei fenomeni da noi constatati, perchè questi non corrispondono in niente ai fenomeni dovuti all'avvelenamento protratto da pirodina. Questo veleno ha infatti un modo molto insidioso di agire, non dà luogo a disturbi nervosi di sorta e soltanto negli stadî di avvelenamento avanzato toglie l'appetito, ed altera consecutivamente la nutrizione. Di più, secondo le osservazioni di Mya (l. cit.) interrompendo l'avvelenamento da pirodina, la rigenerazione globulare ha luogo in modo più rapido che non dopo salassi ripetuti.

Escluse così le diverse ipotesi che più facilmente si presentano, non rimane altro che ammettere come causa dei disturbi osservati, la natura del sangue adoperato per la trasfusione. Oltrechè per esclusione, questo modo di vedere, emerge spontaneo dall'esame dei fatti, poichè, come si è veduto, dai protocolli delle singole esperienze, appare anche un rapporto fra intensità dei fenomeni e grado di anemia dell'animale che ha fornito il sangue per la trasfusione.

Stabilito così che i disturbi osservati sono ragionevolmente

riferibili a proprietà tossiche del sangue di animali anemici, nasce naturale la domanda: per quale ragione e con quale meccanesimo questa tossicità prenda origine e si manifesti. Dallo studio di Castellino sulla tossicità del siero di sangue dei trasudati, essudati e dell'urina, e dalle numerose considerazioni teoriche svolte nel suo lavoro, si potrebbe forse supporre che anche nel nostro caso la tossicità sia dovuta semplicemente alla presenza di una quantità troppo abbondante di nucleine nel sangue, originatesi dalla distruzione globulare e quindi che i fenomeni osservati siano riferibili ad una intossicazione da fermento della fibrina e ad una coagulazione, in modo analogo a quello che si osserva per la tossicità del sangue nelle malattie. Se così fosse i fenomeni osservati da noi, dovrebbero essere analoghi a quelli consecutivi alla iniezione di sangue eterogeneo e che prendono origine dalla distruzione globulare, essendo, secondo le esperienze di Castellino, la tossicità ed il potere globulicida del siero, perfettamente corrispondenti fra di loro.

Paragonando i disordini osservati da noi con quelli che si rilevano in queste circostanze, si può trovare fra i medesimi una qualche lontana analogia. Così durante, e poco dopo le trasfusioni di sangue eterogeneo vennero osservate scosse e contrazioni in certi gruppi di muscoli e rigidità nelle estremità.

Speciale interesse hanno per il caso nostro i fenomeni riferiti da Richet e Hericourt (42) in seguito ad iniezione intraperitoneale di sangue di cane nei conigli, perchè essi avrebbero anche constatato negli animali che sopravvivono, una perdita di peso abitualmente soltanto sensibile nei due, tre primi giorni; ma talvolta anche persistente per due, tre settimane.

Però se analogie vi sono fra i risultati da noi esposti e quelli che si riferiscono a trasfusione di sangue eterogeneo, le differenze sono pure molto manifeste, poichè in nessuno dei nostri casi la morte seguì da vicino la trasfusione come suole abitualmente accadere in seguito alle trasfusioni eterogenee: in nessuno dei nostri casi si ebbero ematuria, perdita di muco sanguinolento dalle narici, scariche sanguigne, ecc., fenomeni costanti ad osservarsi, per le trasfusioni eterogenee. Di più la temperatura non mostrò mai rialzo febbrile quale si manifesta in simili circostanze e la necroscopia eseguita nei due casi di

morte non ha permesso di constatare le lesioni caratteristiche dovute alla coagulazione e costanti in simili casi.

Per conseguenza, noi dal nostro studio ci crediamo autorizzati ad affermare una cosa sola e cioè che il sangue di animali resi profondamente anemici con distruzione globulare provocata da avvelenamento protratto da pirodina, riesce tossico quando venga iniettato ad animali della stessa specie.

Per avanzare una qualche ipotesi sulla natura di questa azione tossica sulle sue cause e sul meccanesimo con cui si esplica, crediamo necessarie ancora numerose ricerche fatte con speciale indirizzo essenzialmente nell'intento di determinare se per la trasfusione di sangue anemico, abbia luogo negli animali trasfusi una attiva distruzione globulare ed un aumento della coagulabilità e quali sono le alterazioni anatomiche rilevabili nei casi mortali. Queste ricerche noi abbiamo già ripreso questo anno insieme a quelle che si riferiscono all'altra parte del problema relativo all'influenza della trasfusione di sangue normale negli animali profondamente anemici per anemia da emolisi e sui risultati delle medesime, ci proponiamo di ritornare in altro lavoro.

Laboratorio di Materia medica e Chimica medica della R. Università di Torino.

LETTERATURA

1. — A. Köhler, Inaug. Diss. Dorpat, 1877.

2. — Landois, *Ueber subcutane oder intravenöse Iniection gegen Anämie*, " Verhandlungen d. XI Congr. f. inn. Medicin. 1892, u. Wien. Med. Woch. ", N. 20, 1892.

3. — Quincke, *Weitere Beobacht. üb. Perniciöse Anämie*, " Deutsch. Arch. f. Klin. Med. ", Bd. XX. — Quincke, *Z. Path. d. Blutes*, " Deutsch. Arch. f. Klin. Med. ", Bd. XXV-XXVII.

4. — Quincke H., *Ueber die perniciöse Anämie*, " Volkmann's Sammlung Klin. Vortr. ", 1876.

5. — Hunter W., *Observ. on the treatm. of pernicious Anoemia*, " British med. Journal " 1890.
Hunter William, *On the pernicious Anoemia*, " Practitioner ", 1889.
Id. *Lectures on the transfusion*, " British med. Journal ", 1889.

6. — Scheby Buch, *L. Casuistik u. Literatur d. Essent. Anämie mit. tödlichen Ausgang*, " Deutsch. Arch. f. Klin. Med. ", Bd. XVIII, 1876.

7. — Gengi u. Ewald, " Berl. Klin. Woch. ", 1887.

8. — Bartels, *Ein Fall v. perniciöser Anämie mit Icterus*, " Berl. Klin. Woch. ", 1888.

9. — Bristowe, *On pernicious Anaemia with jaundice*, " British med. Journal ", 1888.

10. — Silbermann L., *Pathogenesen d. essentiellen Anaemien*, " Berl. Klin. Woch. ", 1886, pp. 473.

11. — Mott Fred., *A case of pernicious Anaemia*, " The Lancet ", 1870.

12. — Maragliano, *Contributo alla patologia del sangue*, comunicazione fatta all'XI Congresso di med. interna di Lipsia, " Gazzetta degli Ospedali ", 1872.

13. — Birch-Hirschfeld, *Ueber die schwere Anämische Zustände*, " Verhandlungen d. XI Congresses in Leipzig ", 1872.

14. — Fisch u. Adler L., *Kenntniss d. perniciösen Anaemie*, " Zeitschr. für Heilkunde ", Bd. XIV, S. 263.

14 *bis*. — Silva, *Contributo allo studio dell'eziologia dell'anemia perniciosa progressiva*, " Riforma med. ", 1894, vol. III, pp. 807.

15. — Lussana, *Contributo alla patogenesi dell'anemia anchilostomiasi*, " Riforma medica ", 1891.

16. — Citato da Grawitz, " Klinische Pathologie d. Blutes ", Berlin, 1896.

17. — SENATOR, *Ueber Indican u. Kalkausscheidung,* " Centralblatt für medicin. Wiss. „, 1877.

18. — BRIEGER, *Ueber einige Beziehungen der Fäulnissproducte zu Krankheiten,* " Zeitschrift für Klinische Medic. „, Bd. III, 1881.

HEUMIGE, *Indikanausscheidung in Krankheiten,* " Deutsch. Archiv f. Klin. Med. „, 1879, Bd. XXIII.

19. — SANDOZ, *Beiträge zur Pathologie und Therapie der perniciöser Anämie,* " Correspondenzblatt für Schweize Aerzte „, 1887.

20. — MEYER, *Beiträge z. Therapie gewiss. Fälle von perniciöser Anaemie,* ibid., 1889.

21. — KAUFMANN, *Zwei Fälle geheilter perniciöser Anaemie,* " Berl. Klin. Woch. „, 1890.

22. — SILVA B., *Patologia e cura delle autointossicazioni,* Relazione al IV Congresso di medicina interna in Roma, 1891.

23. — MÜLLER H., *Die perniciöse progressive Anaemie,* Zurich, 1877.

24. — SENATOR, *Ueber Selbstinfection durch abnorme Zersetzungsvorgänge,* " Zeitschrift f. Klin. Med. „, 1884, Bd. VII, S. 257.

25. — RIESS L., *Ueber das Vorkommen eines dem sogenannten Coma diabeticum gleichen Symptomencomplexes ohne Diabetes,* ibid. Supplement. S. 34.

27. — EICHHORST, *Die progressive perniciöse Anämie,* Leipzig, 1878.

28. — V. NOORDEN, citato da GRAWITZ in *Bluntersuchungen bei Ostafrikanisch. Malariaerkrankungen,* " Berl. Klin. Woch. „, 1892.

29. — STRÜMPELL, *Anämia splenica,* " Arch. f. Heilkunde „, Bd. XVII.

30. — V. NOORDEN, *Lehrbuch der Pathologie d. Stoffwechsels,* Berlin, 1893, S. 339.

31. — CASTELLINO, *Sulla tossicità del siero di sangue, dei trasudati essudati e dell'urina umana,* " Morgagni „, 1895.

32. — A. MOSSO, *Sulle leggi della fatica,* " Rendiconti della R. Accad. dei Lincei „, 1887.

33. — SCHRAMM, *Ueber den Werth d. Kochsalzinfusion und Bluttransfusion,* " Wiener Med. Woch. „, 1885.

34. — A. VALDAMERI, *Contributo allo studio delle proprietà emotossiche delle acetilfenilidrazina,* " Morgagni, „, 1874.

35. — MAZZONI V., *I processi di sanguificazione studiati mediante la pirodina,* " Boll. delle scienze mediche, 1891, p. 395-410.

36. — MYA, *Sulla rigenerazione sanguigna nell'anemia da distruzione globulare,* " Lo Sperimentale „, 1891, p. 214-218.

Id *L'ematopoesi splenica nella distruzione globulare da pirodina,* " Giorn. della R. Acc. di med. di Torino „, 1891, p. 193-195.

37. — POLETTI C., *Ricerche clin. e sperim. sulla questione della rigen. sang.,* " R. Acc. fisiocritici di Siena „, Vol. 3°, 1871.

38. — Panum Bez., *Exp. Unters. üb. die transf. transpl. oder Substitution d. Blutes in theor. u. pract.,* " Virchow's Arch. „, Bd. UXVII, pag. 240.

39. — Hayem, *Leçons s. les modif. du sang, émiss. sang. Transf. du sang.* Paris, 1887.

40. — Sanquirico, *Influenza del salasso sulla nutrizione dei tessuti,* " Arch. per le scienze mediche „, 1880, Vol. 4, p. 426.

41. — Syon, *Blutkörperzählungen b. traum. Anaemie,* " Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Phys. „, Bd. 84, 1881.

42. — Richet et Hericourt, *De la transf. périton. et de la toxicité variable du sang de chien p. le lapin,* " Comptes rend. „ 1889, Vol. 108, pag. 623.